

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi, 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosa kapslikujuline õhukese polümeerikattega tablett, mille mõõtmed on 20 mm x 10,4 mm ja mille ühele küljele on pressitud "123" ja mille teine külg on tühi.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Atripla on efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili fümaraadi fikseeritud annuste kombinatsioon. See on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse 1. tüüpi viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel (18-aastastel ja vanematel), kellel on praegu kasutatava kombineeritud retroviirusvastase raviga saavutatud viroloogiline supressioon (HIV-1 RNA tase < 50 koopiat/ml), mis on püsinud üle kolme kuu. Patsientidel ei tohi olla esinenud viroloogilise ravivastuse puudumist ühegi eelneva retroviirusvastase ravi kasutamisel ning neil on olema teada, et neil ei esinenud enne esimese retroviirusvastase raviskeemi alustamist kombinatsioonidega viiruse tüvesid, mis on resistentsed ükskõik millise Atripla's sisalduva toimeaine suhtes (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Tõestus Atripla soodsast raviefektist põhineb peamiselt 48-nädala andmetel kliinilisest uuringust, kus stabiilse viroloogilise supressiooni niga patsientidel vahetati kombineeritud retroviirusvastane ravi Atripla vastu (vt lõik 5.1). Praegu puuduvad kliinilistest uuringutest saadud andmed Atripla kasutamise kohta varem ravimite saanud või eelnevalt palju ravimeid saanud patsientidel.

Puuduvad andmed, mis toetaksid Atripla kasutamist kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV infektsiooni ravikogemusega arst.

#### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Atripla soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas, manustatuna suukaudselt.

Kui Atripla annus jääb vahele ja ravimi võtmise tavapärasest ajast on möödunud on 12 või vähem tundi, siis patsient peab võtma Atripla't niipea kui võimalik ning seejärel jätkama järgmise annusega raviskeemis ettenähtud ajal. Juhul kui ravimi võtmise tavapärasest ajast on möödunud üle 12 tunni ja järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu käes, peab patsient jätkama järgmise annusega raviskeemis ettenähtud ajal, ilma et ta võtaks vahelejäädud annust.

Kui patsient oksendab 1 tunni jooksul pärast Atripla võtmist, tuleb võtta veel üks tablett. Kui patsient oksendab rohkem kui 1 tund pärast Atripla võtmist, ei ole vaja teist tabletti võtta.

Atripla't soovitatakse manustada tühja kõhuga, sest koos toiduga manustamisel võib suurenedafavirensi ekspositsioon, mis võib viia kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Et vähendada efavirensist tingitud võimalikke kõrvaltoimeid närvisüsteemi poolt, soovitatakse ravimit manustada õhtuti enne magamaheitmist (vt lõik 4.8).

Arvatakse, et pärast Atripla manustamist tühja kõhuga on tenofoviiri ekspositsioon (AUC) umbes 30% madalam kui üksikkomponendi tenofoviirdisoproksiili võtmisel koos toiduga (vt lõik 5.2). Andmed farmakokineetilise ekspositsiooni languse kliinilise mõju kohta puuduvad. Viroloogilise supressiooniga patsientide puhul on selle languse kliiniline tähtsus eeldatavasti väike (vt lõik 5.1).

Kui näidustatud on ravi lõpetamine ühe Atripla toimeainega või ühe komponendi annuse muutmiseks, saab kasutada efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili eraldi preparaate. Palun vt nende ravimite omaduste kokkuvõtet.

Kui Atripla-ravi lõpetatakse, tuleb arvestada efavirensi pika poolväärtusajaga (vt lõik 5.2) ning tenofoviiri ja emtritsitabiini pika intratsellulaarse poolväärtusajaga. Nende näitajate individuaalse varieeruvuse ja resistentsuse tekkeohtu tõttu tuleb järgida HIV ravijuhiseid, võttes arvesse ka ravi katkestamise põhjust.

*Annuse kohandamine.* Kui Atripla't manustatakse patsientidele kehakaaluga 50 kg või rohkem koos rifampitsiiniga, võib lisaks kaaluda 200 mg ööpäevas (kokku 800 mg) efavirensi manustamist (vt lõik 4.5)

#### Erirühmad

##### *Eakad*

Atripla määramisel eakatele patsientidele peakolema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

##### *Neerukahjustus*

Atripla't ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) patsientidel. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel peab muutma emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili manustamisintervalli, mida ei saa teha kombinatsioontableti kasutamisel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

##### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole Atripla farmakokineetikat uuritud. Kergekujulist maksahaigust (Child-Pugh-Turcotte (CPT) klass A) põdevate patsientide raviks võib kasutada Atripla tavalist soovitatavat annust (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Patsiente tuleb hoolega jälgida kõrvaltoimete, eriti efavirensiga seotud närvisüsteemi sümptomite suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Kui Atripla võetakse ära HIV ja HBV koinfektsiooniga patsientidel, tuleb neid hoolikalt jälgida hepatiid ägenemise ilmingute suhtes (vt lõik 4.4).

##### *Lapsed*

Atripla ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta pole veel tõestatud (vt lõik 5.2)

#### Manustamisviis

Atripla tablette tuleks neelata tervelt koos veega üks kord päevas.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete. Raske maksakahjustus (CPT, klass C) (vt lõik 5.2).

Manustamine koos terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, midasolaami, triasolaami, pimosiidi, bepridiili või tungaltera alkaloididega (nt ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin). Efavirens on konkureeriv tsütokroom P450 (CYP) 3A4 suhtes, mis võib viia metabolismi inhibeerimiseni ja luua tingimused tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimete tekkeks (nt südame rütmihäired, pikenenud sedatsioon ja hingamisdepressioon) (vt lõik 4.5).

Manustamine koos elbasviiri/grasopreviiriga elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioonide eeldatava olulise vähenemise tõttu. See mõju on tingitud CYP3A4 või P-gp indutseerimisest efavirensi poolt ning võib viia elbasviiri/grasopreviiri ravitoime kadumiseni (vt lõik 4.5).

Manustamine koos vorikonasooliga. Efavirensi toimel väheneb oluliselt vorikonasooli plasmakontsentratsioon, samal ajal kui vorikonasool põhjustab efavirensi plasmakontsentratsiooni olulist suurenemist. Kuna Atripla on toimeaineid fikseeritud annustes sisaldav kombinatsioonpreparaat, ei saa efavirensi annust muuta (vt lõik 4.5).

Manustamine koos naistepuna (*Hypericum perforatum*) ürti sisaldavate taimsete preparaatidega, kuna võib väheneda efavirensi plasmakontsentratsioon ja selle tulemusena ravimi toime (vt lõik 4.5).

Manustamine patsientidele, kellel on:

- perekonnas esinenud äkksurma või kaasasündinud QTc-intervalli pikenedust LKGI või mis tahes teine kliiniline seisund, mis teadaolevalt pikendab QTc-intervalli;
- varem esinenud sümptomaatilisi südame rütmihäireid või kliiniliselt oluline bradükardia või südame paispuudulikkus, millega kaasnes vasaku vatsakese väljalaskefraktsiooni langus;
- rasked elektrolüütide tasakaalu häired, nt hüpokaleemia või hüpomagneseemia.

Samaaegne manustamine ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli (proarütmikumid). Sellised ravimid on muu hulgas:

- IA ja III klassi antiarütmikumid;
- neuroleptikumid, antidepressandid;
- teatavad antibiootikumid, sealhulgas mõningad järgmistesse ravimirühmadesse kuuluvad ravimid: makroliidid, fluorokinoloonid, tsisapriid ja triasooli tüüpi seenevastased ained;
- teatavad mittesedatiivsed antihistamiinid ained (terfenadiin, astemisool);
- tsisapriid;
- flekainiid;
- teatavad malaariaravimid;
- metadoon (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Manustamine koos teiste ravimitega

Kuna Atripla on fikseeritud kombinatsioonpreparaat, ei tohi seda manustada samaaegselt kumbagi teist sama toimeainet – emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili – sisaldavate ravimpreparaatidega. Atripla võib manustada samaaegselt efavirensi sisaldavate ravimitega ainult sel juhul, kui see on vajalik annuse kohandamiseks, nt koos rifampitsiiniga (vt lõik 4.2). Samasuse tõttu emtritsitabiiniga ei tohi Atripla'ga samaaegselt manustada teisi tsütidiini analooge, näiteks lamivudiini (vt lõik 4.5). Atripla'd ei tohiks manustada samaaegselt koos adefoviirdipivoksiiliga või tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimitega.

Atripla ja didanosini koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Atripla manustamine koos sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiriga ei ole soovitatav, sest koos efavirensiga manustamisel võivad väheneda velpatasviiri ja voksilapreviiri plasmakontsentratsioonid, mis omakorda viib sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri terapeutilise efekti vähenemiseni (vt lõik 4.5).

Puuduvad andmed Atripla ohutuse ja efektiivsuse kohta kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste ravimitega.

Kasutamine koos hõlmikpuu ekstraktidega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

### PI-põhise retroviirusvastase raviskeemi asendamine

Praegu olemasolevad andmed osutavad trendile, et proteaasi inhibiitorit sisaldava (PI-põhise) raviskeemi asendamisel Atripla'ga võib patsientidel nõrgeneda ravivastus (vt lõik 5.1). Selliseid patsiente tuleb hoolikalt jälgida viiruskoopiate arvu suurenemise ning kuivõrd efavirensi ja proteaasi inhibiitorite ohutusprofiilid erinevad, ka kõrvaltoimete suhtes.

### Oportunistlikud infektsioonid

Atripla't või ükskõik millist teist retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-infektsiooniga seotud tüsistused, mistõttu nad peavad jääma HIV-ga seotud haigusi põdevate patsientide ravimise alal kogenud arstide kliinilise järelevalve alla.

### HIV ülekandumine

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklike juhistele.

### Toidu mõju

Atripla manustamisel koos toiduga võib suureneeda efavirensi ekspositsioon (vt lõik 5.2), mis võib põhjustada kõrvaltoimete sagenemist (vt lõik 4.8). Atripla't soovitatakse võtta tühja kõhuga, eelistatavalt magamaminekuajal.

### Maksahaigus

Atripla farmakokineetikat, ohutust ja efektiivsust olulise maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel on Atripla vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ja seda ei soovitata kasutada mõõduka maksakahjustusega patsientidel ebapiisavate andmete tõttu (vt lõik 5.2). Kuna efavirens metaboliseerub peamiselt CYP-süsteemi kaudu, peab olema ettevaatlik Atripla manustamisel kerge maksakahjustusega patsientidele. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida efavirensi kõrvaltoimete, eriti närvisüsteemi sümptomite suhtes. Maksahaiguse hindamiseks tuleb regulaarselt teostada laborianalüüse (vt lõik 4.2).

Olemasoleva maksakahjustusega, kaasa arvatud aktiivse kroonilise hepatiidiga patsientidel esineb retroviirusvastase kombineeritud ravi (CART) ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse ägenemise nähte või seerumi transaminaaside aktiivsusepüsiv suurenemine enam kui 5 korda üle normivahemiku ülempiiri, peab kaaluma Atripla-ravi jätkamisest saadavat kasu ja võimalikke riske märkimisväärse maksakahjustuse tekkeks. Nendel patsientidel tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kes saavad teisi hepatotoksilise toimega ravimeid, soovitatakse jälgida ka maksaensüümide aktiivsust.

### *Maksanähud*

Müügijärgsed teated maksapuudulikkuse kohta puudutavad patsiente, kellel ei olnud varasemat maksahaigust või muid tuvastatavaid riskifaktoreid (vt lõik 4.8). Ka patsientidel, kellel puuduvad eelnevad maksafunktsiooni häired ja teised riskifaktorid, tuleb maksaensüümide aktiivsust jälgida.

### *Kaasuva B- või C-hepatiidi viirusinfektsiooniga HIV patsiendid*

CART-i saanud kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksakõrvaltoimete tekkeks.

Kaasuva B-hepatiidi viirusinfektsiooniga (HBV) patsientide puhul peavad arstid HIV-infektsiooni optimaalseks kontrollimiseks järgima ajakohaseid HIV-ravi juhiseid.

Samaaegse B- või C-hepatiidi viiruse vastase ravi korral tutvuge palun ka nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõttega.

Kroonilise HBV-infektsiooni ravis ei ole Atripla ohutust ja efektiivsust kindlaks tehtud. Farmakodünaamilistes uuringutes on näidatud, et emtritsitabiin ja tenofoviir eraldi ning kombinatsioonis omavad HBV vastast toimet (vt lõik 5.1). Piiratud kliiniline kogemus osutab, et emtritsitabiinil ja tenofoviirdisoproksiilil on HBV vastane toime, kui seda kasutatakse retroviirusvastases kombinatsioonravis HIV-infektsiooni kontrollimiseks. Atripla-ravi katkestamine võib HIV-i ja HBV-ga koinfektsiooniga patsientidel olla seotud hepatiidi ägenemisega. Samaaegse HIV- ja HBV-infektsiooniga patsientidel tuleb Atripla ravi katkestamisel hoolikalt jälgida nii kliinilisi kui ka laboratoorseid näitajaid vähemalt neli kuud pärast Atripla ravi lõpetamist. Vajadusel võib taasalustada hepatiit-B vastast ravi. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel pole ravi katkestamine soovitatav, kuna ravijärgne hepatiidi ägenemine võib viia maksapuudulikkuseni.

### QTc-intervalli pikenedamine

Efavirensi kasutamisel on täheldatud QTc-intervalli pikenedamist (vt lõigad 4.5 ja 5.1). Suurenenud *torsade de pointes*' riskiga või teadaolevalt *torsade de pointes*' riskipõhjustavaid ravimeid kasutavate patsientide puhul tuleb kaaluda Atripla'le alternatiivsete ravimite kasutamist.

### Psühhiaatrilised sümptomid

Efavirensiga ravitud patsientidel on esinenud psüühikahäireid. Eelneva psüühikahäirete anamneesiga patsientidel on raskete psüühikahäirete esinemise tõenäosus suurem. Eeskätt rasket depressiooni esines sagedamini depressiooni anamneesiga patsientidel. Ravimi müügiloo saamise järgselt on üksikutel kordadel teatatud raskest depressioonist, suhtest suitsiidi läbi, luulumõtete tekkest, psühhootilisest käitumisest ja katatoniast. Patsientidele tuleb anda nõu, et nad võtaksid kohe ühendust arstiga, kui neil tekivad raske depressiooni, psühhootilise või suitsidaalse käitumise sümptomid. Arst saab hinnata sümptomite seost efavirensi kasutamisega ning otsustab, kas ravi jätkamisega seotud risk ületab ravist saadava kasu (vt lõik 4.8).

### Närvisüsteemi sümptomid

Patsientidel, kes said kliinilistes uuringutes efavirensi 600 mg ööpäevas, esines sageli järgnevaid kõrvaltoimeid (kuid mitte ainult): pearinglus, unetus, unisus, keskendumishäired ning ebatavalised unenäod. Pearinglust täheldati ka emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kliinilistes uuringutes. Peavalu on kirjeldatud emtritsitabiini kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.8). Efavirensiga seotud närvisüsteemi sümptomid algavad tavaliselt esimesel või teisel ravipäeval ning mööduvad tavaliselt 24 tunni jooksul pärast. Patsiente tuleb informeerida, et need tavalised sümptomid mööduvad tõenäoliselt ravijätkudes ning nendele ei järgne harvem esinevaid psühhiaatrilisi sümptomeid.

### Krambihood

Efavirensi saavatel patsientidel on täheldatud krampide teket, seda tavaliselt eelneva krampide anamneesiga patsientidel. Patsientidel, kes saavad samaaegset krambivastast ravi peamiselt maksas metaboliseeruvate preparaatidega, nagu fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal, võib olla vaja perioodiliselt jälgida ravimite plasmakontsentratsiooni. Ravimi koostoimete uuringus vähenes koos efavirensiga manustatud karbamasepiini plasmakontsentratsioon (vt lõik 4.5). Krambianamneesiga patsientide puhul peab olema ettevaatlik.

## Neerukahjustus

Atripla't ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <50 ml/min). Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel peab korrigeerima emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili annust, mida ei saa teha kombinatsioontableti kasutamisel (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Atripla kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud nefrotoksilisi ravimeid. Kui Atripla kasutamine koos nefrotoksiliste ravimitega (nt aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, foskarnet, gantsikloviir, pentamidiin, vankomütsiin, tsidofoviir, interleukiin-2) on vältimatu, tuleb neerufunktsiooni kontrollida kord nädalas (vt lõik 4.5).

Tenofoviirdisoproksiiliravi saavatel neerufunktsiooni kahjustuse riskifaktoritega patsientidel on suurtes annustes või mitmete mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVRid) kasutamise alustamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui Atripla't manustatakse koos MSPVRidega, tuleb neerufunktsiooni adekvaatselt jälgida.

Kliinilises praktikas on tenofoviirdisoproksiili kasutamisel täheldatud neerupuudulikkuse, neerufunktsiooni häireid, suurenenud kreatiniini kontsentratsiooni, hüpofosfateemiat ja proksimaalset tubulopaatiat (sh Fanconi sündroomi) (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist Atripla'ga on soovitatav kõikidel patsientidel arvutada kreatiniini kliirens ja jälgida ka neerufunktsiooni (kreatiniini kliirensit ja seerumi fosfaadisisaldust) kuni kolme ravinädala järel, kolme ravikuu järel ning edaspidi iga kolme kuni kuu järel neerufunktsiooniga seotud riskifaktoriteta patsientidel. Neerufunktsiooni häire anamneesi või sekkeohuga patsientidel on nõutav kontrollida neerufunktsiooni sagedamini.

Kui seerumi fosfaadikontsentratsioon on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) või kreatiniini kliirens langeb < 50 ml/min ükskõik millisel Atripla't saaval patsiendil, tuleb neerufunktsiooni uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, sealhulgas määrata veresuhkur, vere kreatiniinisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Kui Atripla on kombinatsioonpreparaat ning selle üksikkomponentide manustamisintervalli ei ole võimalik muuta, tuleb Atripla-ravi katkestada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/min või seerumi fosfaadisisaldus < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Atripla-ravi katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata. Kui näidustatud on ravi lõpetamine ühe Atripla toimeainega või ühe komponendi annuse muutmine, saab kasutada efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili eraldi preparate.

## Mõju luustikule

Luukahjustused, nagu osteoporoos, mis võivad väljenduda püsiva või tugevneva luuvaluna ning mille tõttu võivad aeg-ajalt tekkida ka luumurrud, võivad olla seotud tenofoviirdisoproksiilist põhjustatud neerude proksimaalse tubulopaatiaga (vt lõik 4.8).

Samuti võib tenofoviirdisoproksiil põhjustada luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemist. 144 nädalat kestnud kontrollrühmaga kliinilises uuringus, mis võrdles tenofoviirdisoproksiili stavudiiniga kombinatsioonis lamivudiini ja efavirensiga retroviirusvastast ravi varem mitte saanud patsientidel, täheldati mõlemas ravigrupis puusa ja lülisamba LMT vähest langust. Lülisamba luu mineraalse tiheduse langus ja luu biomarkerite muutused olid võrreldes algväärtusega oluliselt suuremad tenofoviirdisoproksiili ravigrupis 144. nädalal. Puusa luu mineraalse tiheduse langus oli kuni 96 nädalani selles grupis oluliselt suurem. Siiski ei täheldatud selles uuringus 144 nädala jooksul luumurdude suurenenud riski või tõendeid kliiniliselt oluliste luukahjustuste kohta.

Muudes uuringutes (prospektiivsed ja läbilõikeuuringud) täheldati kõige märkimisväärsemat LMT vähenemist patsientidel, keda raviti tenofoviirdisoproksiiliga osana raviskeemist, mis sisaldas võimendatud proteaasi inhibiitorit. Arvestades tenofoviirdisoproksiiliga seotud luukahjustusi ja pikaajaliste andmete piiratust tenofoviirdisoproksiili mõju kohta luu tervisele ja luumurdude riskile, tuleb suure luumurruriskiga osteoporoosiga patsientidel kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Luukahjustuse kahtluse või esinemise korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

### Nahareaktsioonid

Atripla üksikkomponentide kasutamisel on kirjeldatud kergelt kuni mõõdukat nahalöövet. Efavirensiga seotud lööve taandub tavaliselt ravi ajal. Sobivad antihistamiinikumid ja/või glükokortikosteroidid võivad parandada ravimi talutavust ja kiirendada lööbe kadumist. Vähem kui 1%-l efavirensiga ravitud haigetest on kirjeldatud raskekujulise lööbe teket (villide, mädase ketenduse ja haavanditega) (vt lõik 4.8). Multiformse erüteemi ja Stevens-Johnsoni sündroomi esinemissagedus oli 0,1%. Atripla manustamine tuleb lõpetada raskekujulise lööbe tekkimisel, millega kaasneb villide teke, ketendus, limaskesta haaratus või palavik. Andmeid efavirensiga ravitud patsientide kohta, kes katkestasid muude NNRTI klassi kuuluvate retroviirusvastaste ravimite kasutamise, on piiratult. Atriplat ei soovitata patsientidele, kellel on tekkinud NNRTI võtmise ajal eluohtlik nahareaktsioon (nt Stevens-Johnsoni sündroom).

### Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja alustamisega. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

### Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele düsfunktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-1-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, peamiselt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonia, krambihood, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

### Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib CART-i alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vasakad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes peretikonähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

### Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haigus



esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist CART-i saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada arsti poole pöördumist, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

#### Mutatsioonidega HIV-1 infektsiooniga patsiendid

Atripla kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kelle HIV-1 viirusel esineb K65R, M184V/I või K103N mutatsioon (vt lõigud 4.1 ja 5.1).

#### Eakad

Atripla kasutamist üle 65-aastastel patsientidel ei ole uuritud. Eakatel patsientidel on suurem maks- või neerufunktsiooni nõrgenemise tõenäosus ja seepärast peab eakate patsientide ravimisel Atripla'ga olema ettevaatlik (vt lõik 4.2).

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kuna Atripla sisaldab efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili, võivad selle kasutamisel ilmned koostoimed, mida on täheldatud nimetatud toimeainete eraldi manustamisel. Koostoimete uuringud nende toimeainetega on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Kuna Atripla on fikseeritud kombinatsioonpreparaat, ei tohi seda manustada samaaegselt kumbagi teist sama toimeainet – emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili – sisaldavate ravimpreparaatidega. Atripla't võib manustada samaaegselt efavirensi sisaldavate ravimitega ainult sel juhul, kui see on vajalik annuse kohandamiseks, nt koos rifampitsiiniga (vt lõik 4.2). Samasuse tõttu emtritsitabiiniga ei tohi Atripla'ga samaaegselt manustada teisi tsütidiini analooge, näiteks lamivudiini. Atripla'd ei tohiks manustada samaaegselt koos adefoviirdipivoksiiliga või tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimitega.

Efavirens on *in vivo* CYP3A4, CYP2B6 ja UGT1A1 indutseerija. Nende ensüümide substraatideks olevate ühendite plasmakontsentratsioonid võivad efavirensiga koosmanustamisel väheneda. Efavirens võib olla CYP2C19 ja CYP2C9 indutseerija, kuid *in vitro* on täheldatud ka inhibeerimist ja nende ensüümide substraatidega koosmanustamise suunaarne toime ei ole teada (vt lõik 5.2).

Efavirensi koosmanustamine metamisooliga, mis on metaboliseerivate ensüümide, sh CYP2B6 ja CYP3A4, indutseerija, võib põhjustada efavirensi plasmakontsentratsioonide vähenemist potentsiaalselt koos ravimi keemilise efektiivsuse vähenemisega. Seetõttu on metamisooli ja efavirensi koos manustamisel soovitatav olla ettevaatlik; kliinilist ravivastust ja/või ravimi sisaldust tuleb nõuetekohaselt jälgida.

Efavirensi ekspositsioon võib suureneada selle koosmanustamisel CYP3A4 või CYP2B6 aktiivsust inhibeerivate ravimitega (nt ritonaviir) või toiduga (nt greibimahlaga). Neid ensüüme indutseerivad ühendid või toidused preparaadid (näiteks hölmikpuu ekstraktid ja liht-naistepuna) võivad vähendada efavirensi plasmakontsentratsioone. Kasutamine koos liht-naistepunaga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kasutamine koos hölmikpuu ekstraktidega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Ravimikokineetiliste koostoimete uuringutes *in vitro* ja kliinilistes katsetes on näidatud, et võimalus CYP poolt vahendatud koostoimeteks emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ning teiste ravimite vahel on väike.

#### Koostoime kannabinoidide testiga

Efavirens ei seonu kannabinoidide retseptoritega. Mõnede skriinimistestide puhul on esinenud teateid väärpositiivsetest uriinipõhise kannabinoidide testi tulemustest nii nakatumata kui HIV-nakkusega osalenutel, kes said efavirensi. Sellistel juhtudel on soovitatav teha kinnitavad testid spetsiifilisema meetodiga, näiteks gaaskromatograafia/mass-spektromeetriaga.

### Samaaegne kasutamine vastunäidustatud

Atripla't ei tohi manustada samaaegselt terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, midasolaami, triasolaami, pimosiidi, bepridiili või tungaltera alkaloididega (nt ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin), kuna nende ravimite metabolismi inhibeerimine võib esile kutsuda raskeid, eluohtlikke kõrvaltoimeid (vt lõik 4.3).

*Elbasviir/grasopreviir.* Atripla ja elbasviiri/grasopreviiri koosmanustamine on vastunäidustatud, kuna see võib esile kutsuda viroloogilise ravivastuse kadumist elbasviirile/grasopreviirile (vt lõik 4.3 ja tabel 1).

*Vorikonasool.* Efavirensi ja vorikonasooli tavaliste annuste koosmanustamine on vastunäidustatud. Kuna Atripla on toimeaineid fikseeritud annustes sisaldav kombinatsioonpreparaat, ei saa efavirensi annust muuta, mistõttu ei tohi vorikonasooli ja Atripla't samaaegselt manustada (vt lõik 4.3 ja tabel 1).

*Naistepuna ürt (Hypericum perforatum).* Atripla ja naistepuna ürdi või naistepuna ürtilisandlaste taimsete preparaatide samaaegne manustamine on vastunäidustatud. Naistepuna ürdi samaaegsel kasutamisel võib efavirensi plasma kontsentratsioon väheneda. See on tingitud ravimite metabolismeerivate ensüümide ja/või transportvalkude induktsioonist naistepuna ürdi toimeel. Efavirensi tase või suurendada naistepuna ürdi kasutamise lõpetamisel. Naistepuna ürdi indukteeritud toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.3).

*QT-intervalli pikendavad ravimid.* Atripla kasutamine on vastunäidustatud samaaegselt ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli ja võivad põhjustada 'torsade de pointes' tekkimist, nt IA ja III rühma antiarütmikumid, neuroleptikumid ja antidepressandid, teatavad antibiootikumid, k.a mõned ravimid, mis kuuluvad makroliidide, fluorokinoloonide, midasolaami ja triasooli tüüpi seenevastaste ainete ravimrühmadesse, teatavad mittesedatiivsed antiarütmilised ained (terfenadiin, astemisool), tsisapriid, flekainiid, teatavad malaariaravimid ja metidoniin (vt lõik 4.3).

### Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

*Atazanaviir/ritonaviir.* Puuduvad piisavad andmed, et anda annustamissoovitust atazanaviiri/ritonaviiri kasutamisel kombinatsioonis Atripla'ga. Seetõttu ei ole atazanaviiri/ritonaviiri ja Atripla samaaegne manustamine soovitatav (vt tabel 1).

*Didanosiin.* Atripla ja didanosini koosmanustamine ei ole soovitatav (vt tabel 1).

*Sofosbuviir/velpatasviir ja sofosbuviir/veltapasviir/voksilapreviir.* Atripla manustamine koos sofosbuviiri/velpatasviiri või sofosbuviiri/veltapasviiri/voksilapreviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja tabel 1).

*Neerude kaudu erituvad ravimid.* Kuna emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad neerude kaudu, võib Atripla manustamisel koos neerufunktsiooni vähendavate või aktiivse tubulaarsekretsiooni pärast konkureerivate ravimitega (nt tsidofoviir) suurendada emtritsitabiini, tenofoviiri ja/või samaaegselt manustatud ravimite kontsentratsioon seerumis.

Atripla kasutamisest tuleb hoiduda nefrotoksiliste ravimite samaaegse või hiljutise kasutamise korral. Mõned näited (kuid mitte ainult) on aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, foskarnet, gantsikloviir, pentamidiin, vankomütsiin, tsidofoviir või interleukiin-2 (vt lõik 4.4).

### Muud koostoimed

Alljärgnevas tabelis 1 on toodud Atripla või selle toimeaine(te) koostoimed teiste ravimitega (tõus on näidatud kui "↑", langus kui "↓", muutusteta kui "↔", kaks korda ööpäevas kui "b.i.d.", üks kord ööpäevas kui "q.d." ja iga 8 tunni järel kui "q8h"). Võimalusel on sulgudes toodud 90% usaldusvahemikud.

Tabel 1. Koostoimed Atripla või selle üksikute toimeainete ja teiste ravimite vahel

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Atripla'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID</b>		
<b>HI-viiruse vastased ravimid</b>		
<b>Proteaasi inhibiitorid</b>		
Atazanaviir/ritonaviir/ tenofoviirdisoproksiil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanaviir: AUC: ↓ 25% (↓ 42...↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50...↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46...↑ 10)  Atazanaviiri/ritonaviiri manustamisel koos tenofoviiriga suurenes tenofoviiri ekspositsioon. Tenofoviiri suurema kontsentratsiooniga võivad kaasnedada tenofoviiriga seotud kõrvaltoimed, sh neerufunktsiooni häired.	Atazanaviiri/ritonaviiri ja Atripla koosmanustamist ei soovitata.
Atazanaviir/ritonaviir/efavirens (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., kõiki võtta koos toiduga)	Atazanaviir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% to ↑ 10%) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 to ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 to ↓ 51)	
Atazanaviir/ritonaviir/efavirens (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., kõiki võtta koos toiduga)	Atazanaviir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10%...↑ 26%) C <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5%...↑ 26%) C <sub>min</sub> : ↑ 12%*/** (↓ 16...↑ 49) (CYP3A4 induktsioon). * Võrreldes atazanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg q.d. õhtul ilma efavirensita. See atazanaviiri C <sub>min</sub> tõus võib mõjutada atazanaviiri efektiivsust negatiivselt. ** põhineb varasemal võrdlusel.	
Atazanaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Darunaviir/ritonaviir/efavirens (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)  *väiksem kui soovitatud annus; soovitatavate annustega eeldatakse sarnaseid tulemusi	Darunaviir: AUC: ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (CYP3A4 indutseerimine)  Efavirens: AUC: ↑ 21% C <sub>min</sub> : ↑ 17% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (CYP3A4 inhibeerimine)	Atripla manustamisel koos darunaviiri/ritonaviiriga 800/100 mg üks kord päevas võib darunaviiri C <sub>min</sub> muutuda suboptimaalseks. Atripla kasutamisel koos darunaviiri/ritonaviiriga tuleb kasutada darunaviiri/ritonaviiri 600/100 mg kaks korda päevas manustamise raviskeemi. Darunaviiri/ritonaviiri tuleb kasutada ettevaatlikult Atripla'ga kombineeritult. Vt allpool ritonaviiri rida. Neerufunktsiooni jälgimine võib olla näidustatud – eriti patsientidel, kellel on eelnev
Darunaviir/ritonaviir/tenofoviir- disoproksiil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.)  * väiksem kui soovitatud annus	Darunaviir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Atripla'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Darunaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud. Erinevate eliminatsiooniradade tõttu koostoimet ei eeldata.	süsteemne või neeruhaigus või nefrotoksilisi ravimeid manustavate patsientide puhul.
Fosamprenaviir/ritonaviir/efavirens (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Kliiniliselt oluline farmakokineetiline koostoime puudub.	Atripla't ja fosamprenaviiri/ritonaviiri võib koos manustada ilma annust kohandamata. Vt ritonaviiri rida allpool.
Fosamprenaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimet ei ole uuritud.	
Fosamprenaviir/ritonaviir/tenofovir-disoproksiil	Koostoimet ei ole uuritud.	
Indinaviir/efavirens (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Indinaviir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 kuni ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40% Sarnast indinaviiri ekspositsiooni vähenemist täheldati, kui indinaviiri 1000 mg q8h manustati koos efavirens 600 mg q.d. (CYP3A4 indutseerimise tõttu). Efavirensi manustamine koos väikeses annuses ritonaviiri ja proteaasi inhibiitori kombinatsiooniga ei mõjuta ritonaviiri koostamist.	Puuduvad piisavad andmed, et anda annustamissoovitust indinaviiri kasutamisel koos Atripla'ga. Kui indinaviiri kontsentratsioonid langevad kliiniliselt oluliseks, tuleb teha kindlaks, kas indinaviiri farmakokineetiline koostoime on tõenäoliselt põhjustanud täheldatud vähenemist. Soovitatakse arvesse võtta raviskeemi valikul, mis sisaldab nii efavirensi (Atripla komponent) kui indinaviiri.
Indinaviir/emtritsitabiin (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinaviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Emtritsitabiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Indinaviir/tenofoviirdisoproksiil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinaviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Lopinaviir/ritonaviir/ tenofoviirdisoproksiil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinaviir/ritonaviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 32% (↑ 25...↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37...↑ 66)  Suuremad tenofoviiri kontsentratsioonid võivad põhjustada tenofoviiriga seotud kõrvaltoimete, sh neerufunktsiooni häirete sagedamist.	Puuduvad piisavad andmed, et anda annustamissoovitust lopinaviiri/ritonaviiri kasutamisel koos Atripla'ga. Lopinaviiri/ritonaviiri manustamist koos Atripla'ga ei soovitata.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Atripla'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<p>Lopinaviir/ritonaviiri pehmekapslid või suukaudne lahus/efavirens</p> <p>Lopinaviiri/ritonaviiri tabletid/efavirens (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p> <p>(500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Oluline vähenemine, mistõttu on vajalik lopinaviiri/ritonaviiri annuse korrigeerimine. Kasutamisel kombinatsioonis efavirensi ja kahe NRTIga saavutati 533/133 mg lopinaviiri/ritonaviiri (pehmekapslite) kaks korda päevas manustamisel sarnased lopinaviiri plasmakontsentratsioonid nagu lopinaviiri/ritonaviiri (pehmekapslite) 400/100 mg kaks korda päevas manustamisel ilma efavirensita (varasemad andmed).</p> <p>Lopinaviiri kontsentratsioonid: ↓ 30-40%</p> <p>Lopinaviiri kontsentratsioonid: sarnaselt lopinaviirile/ritonaviirile 400/100 mg kaks korda päevas ilma efavirensita. Lopinaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine on vajalik kui manustatakse koos efavirensiga. Efavirensi manustamine koos väikeses annuses ritonaviiri ja proteaasi inhibiitori kombinatsiooniga mõik ritonaviiri kohta allpool.</p> <p>Koostõimised ei ole uuritud.</p>	
<p>Lopinaviir/ritonaviir/ emtritsitabiin</p> <p>Ritonaviir/efavirens (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Ritonaviir:</p> <p>Hommikune AUC: ↑ 18% (↑ 6...↑ 33)</p> <p>Öhtune AUC: ↔</p> <p>Hommikune C<sub>max</sub>: ↑ 24% (↑ 12...↑ 38)</p> <p>Öhtune C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Hommikune C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 9...↑ 86)</p> <p>Öhtune C<sub>min</sub>: ↑ 24% (↑ 3...↑ 50)</p> <p>Efavirens:</p> <p>AUC: ↑ 21% (↑ 10...↑ 34)</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 14% (↑ 4...↑ 26)</p> <p>C<sub>min</sub>: ↑ 25% (↑ 7...↑ 46)</p> <p>(CYP-vahendatud oksüdatiivse metabolismi inhibeerimine)</p> <p>Kui efavirensi manustati koos ritonaviiriga annuses 500 mg või 600 mg kaks korda päevas, ei olnud see kombinatsioon hästi talutav (tekkisid nt pearinglus, iiveldus, paresteesia ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine). Puuduvad piisavad andmed efavirensi talutavuse kohta koos väikeses annuses ritonaviiriga (100 mg üks või kaks korda päevas).</p>	<p>600 mg ritonaviiri annuste manustamist koos Atripla'ga ei soovitata. Kui Atripla't kasutatakse koos väikeses annuses ritonaviiriga, tuleb arvesse võtta efavirensiga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemise võimalust võimaliku farmakodünaamilise koostoime tagajärjel.</p>

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Atripla'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Ritonaviir/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Sakvinaaviir/ritonaviir/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Efavirensi manustamine koos väikeses annuses ritonaviiri ja proteaasi inhibiitori kombinatsiooniga, vt lõik ritonaviiri kohta eespool.	Puuduvad piisavad andmed, et anda annustamissoovitust sakvinaaviiri/ritonaviiri kasutamisel koos Atripla'ga. Saquinaaviir/ritonaviiri kasutamine koos Atripla'ga ei ole soovitatav. Atripla kasutamine kombinatsiooniga sakvinaaviiri kui proteaasi inhibiitoriga ei ole soovitatav.
Sakvinaaviir/ritonaviir/tenofoviirdisoproksiil	Tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos ritonaviiriga potentseeritud sakvinaaviiriga ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.	
Sakvinaaviir/ritonaviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>CCR5 antagonist</b>		
Maraviroc/Efavirens (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC <sub>12h</sub> : ↓ 45% (↓ 38 kuni ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 kuni ↓ 62) Efavirensi kontsentratsioone ei ole mõõdetud, toimet ei eeldata.	Maraviroc'i sisaldava ravimiomaduste kokkuvõtet.
Maraviroc/tenofoviir-disoproksiil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC <sub>12h</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofoviiri kontsentratsioone ei ole mõõdetud, toimet ei eeldata.	
Maraviroc/Emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>Integraasi inhibiitor</b>		
Raltegraviir/Efavirens (400 mg ühekordne annus /-)	Raltegraviir: AUC: ↓ 36% C <sub>12h</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (UGT1A1 induksioon)	Atripla't ja raltegraviiri võib koos manustada ilma annuse kohandamiseta.
Raltegraviiri/tenofoviir-disoproksiil (400 mg b.i.d./-)	Raltegraviir: AUC: ↑ 49% C <sub>12h</sub> : ↑ 3% C <sub>max</sub> : ↑ 64% (koostoime mehhanism teadmata)  Tenofoviir: AUC: ↓ 10% C <sub>12h</sub> : ↓ 13% C <sub>(t)</sub> : ↓ 23%	
Raltegraviir/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>NRTId ja NNRTId</b>		
NRTId/efavirens	Ei ole läbi viidud spetsiifilisi koostoimete uuringuid efavirensi ja NRTIdega peale lamivudiini, zidovudiini ja tenofoviirdisoproksiili. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole leitud ja ei oodata, kuna NRTId metaboliseeruvad erineval viisil kui efavirens ning ei konkureeri tõenäoliselt samade metaboolsete ensüümide ja eliminatsiooniradade pärast.	Atripla komponendi, lamivudiini ja emtritsitabiini sarnasuse tõttu ei tohi Atripla't samaaegselt koos lamivudiiniga manustada (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Atripla'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
NNRTId/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kuna kahe NNRTI kasutamine ei osutunud efektiivsuse ja ohutuse seisukohast kasulikuks, ei soovitata Atripla ja mõne teise NNRTI koosmanustamist.
Didanosiin/ tenofoviirdisoproksiil	Tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos didanosiiniga suureneb didanosiooni süsteemne ekspositsioon 40...60%.	Atripla ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav. Didanosiooni süsteemne kontsentratsioon võib suurendada didanosiniga seotud kõrvaltoimete riski. Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõpuga.
Didanosiin/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud	Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni koos manustamist annuses 400 mg ööpäevas on seostatud CD4 rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforüülitud (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. Vähendatud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisoproksiiliga on HIV-1 infektsiooni ravis täheldatud viroloogilise ebaõnnestumise suurt esinemissagedust mitmes testitud kombinatsioonis.
Didanosiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud	
<b>C-hepatiidi viiruse vastased ained</b>		
Elbasviir/grasopreviir + efavirens	<p>Elbasviir: AUC: ↓ 54% C<sub>max</sub>: ↓ 45% (CYP3A4 või P-gp induksioon - mõju elbasviirile)</p> <p>Grasopreviir: AUC: ↓ 83% C<sub>max</sub>: ↓ 87% (CYP3A4 või P-gp induksioon - mõju grasopreviirile)</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Atripla ja elbasviiri/grasopreviiri koosmanustamine on vastunäidustatud, kuna see võib esile kutsuda viroloogilise ravivastuse kadumist elbasviirile/grasopreviirile (vt lõik 4.3 ja tabel 1). See kadu on tingitud elbasviiri/grasopreviiri plasmakontsentratsioonide olulisest vähenemisest, mille põhjustab CYP3A4 või P-gp induksioon. Vt rohkem teavet elbasviiri/grasopreviiri ravimi omaduste kokkuvõttest.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Atripla'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Glekapreviir/pibrentasviir/efavirens	<p><i>Oodatav:</i>            Glekapreviir: ↓            Pibrentasviir: ↓</p>	<p>Glekapreviiri/pibrentasviiri manustamisel koos efavirensiga, mis on ravimi Atripla üks komponent, võivad langeda oluliselt glekapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsioonid, mis põhjustab ravitoime vähenemist. Selle koostise tõttu võib väheneda siirpreviiri ravitoime. Glekapreviiri/pibrentasviiri manustamine koos Atripla'ga ei ole soovitatav. Täpsema teabe saamiseks tutvuge glekapreviir/pibrentasviiri väljakirjutamise infoga.</p>
Ledipasviir/sofosbuviir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasviir:            AUC: ↓ 34% (↓ 41 kuni ↓ 25)            C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 kuni ↑ 25)            C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 kuni ↑ 24)</p> <p>Sofosbuviir:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>1</sup>:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirens:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin:            AUC: ↔            C<sub>max</sub>: ↔            C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir:            AUC: ↑ 98% (↑ 77 kuni ↑ 123)            C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 kuni ↑ 104)            C<sub>min</sub>: ↑ 163% (↑ 137 kuni ↑ 197)</p>	<p>Annuse korrigeerimine ei ole soovitatav. Suurenenud tenofoviiri kontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).</p>

Ravimil on müügiluba lõppenud



Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Atripla'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 kuni ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 kuni ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 kuni ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64 kuni ↓ 48)</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 kuni ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 kuni ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 109 kuni ↑ 143)</p>	Atripla manustamine koos sofosbuviiiri/velpatasviiri või sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiriga võib vähendada velpatasviiri ja voksilapreviiri plasmakontsentratsioone. Atripla manustamine koos sofosbuviiiri/velpatasviiri või sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiriga ei ole soovitatav vt lõik 4.4).
Sofosbuviiir/velpatasviir/ voksilapreviir (400 mg/100 mg/100 mg 1 kord ööpäevas) + Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg 1 kord ööpäevas)	Koostimeid on uuritud ainult sofosbuviiiri/velpatasviiriga.  Andmeid: Voksilapreviir: ↓	
Sofosbuviiir (400 mg 1 kord ööpäevas) + efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (600 mg/200 mg/245 mg 1 kord ööpäevas)	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 kuni ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30 kuni ↑ 16)</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8 kuni ↑ 45) C<sub>min</sub>: ↔</p>	Atriplat võib manustada koos sofosbuviiiriga annust kohandamata.

Ravimite on müügiluba lõppenud

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Atripla'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>Antibiootikumid</b>		
Klaritromütsiin/efavirens (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	<p>Klaritromütsiin: AUC: ↓ 39% (↓ 30...↓ 46) C<sub>max</sub>: ↓ 26% (↓ 15...↓ 35)</p> <p>Klaritromütsiini 14-hüdroksümetaboliit: AUC: ↑ 34% (↑ 18...↑ 53) C<sub>max</sub>: ↑ 49% (↑ 32...↑ 69)</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 11% (↑ 3...↑ 19) (CYP3A4 indutseerimine)</p> <p>46%-l nakkuseta vabatahtlikest tekkis efavirensi ja klaritromütsiini saamise ajal nahalööve.</p>	Klaritromütsiini plasmakontsentratsiooni muutuste kliiniline tähtsus on teadmata. Kaaluda võib alternatiivsete ravimite (nt azitromütsiini) kasutamist. Ei ole uuritud teiste makroliid-antibiootikumide (nt erütromütsiini) kasutamist koos Atripla'ga.
Klaritromütsiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Klaritromütsiin/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>Mükobakterite vastased ravimid</b>		
Rifabutiin/efavirens (300 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Rifabutiin: AUC: ↓ 38% (↓ 28...↓ 47) C<sub>max</sub>: ↓ 32% (↓ 15...↓ 46) C<sub>min</sub>: ↓ 45% (↓ 1...↓ 56)</p> <p>Efavirens: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 2% (↓ 24...↑ 1) (CYP3A4 indutseerimine)</p>	Koos Atripla'ga manustamisel peab rifabutiini ööpäevast annust suurendama 50%. Raviskeemide puhul, kus rifabutiini manustatakse 2 või 3 korda nädalas koos Atripla'ga, kaaluda rifabutiini annuse kahekordistamist. Annuse sellise kohandamise kliinilist toimet ei ole küllaldaselt hinnatud. Annuse kohandamisel tuleb arvestada individuaalset talutavust ja viroloogilist ravivastust (vt lõik 5.2).
Rifabutiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Rifabutiin/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Rifampitsiin/efavirens (600 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Efavirens: AUC: ↓ 26% (↓ 15...↓ 36) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 11...↓ 28) C<sub>min</sub>: ↓ 32% (↓ 15...↓ 46) (CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerimine)</p>	Kui Atripla't manustatakse patsientidele kehakaaluga 50 kg või rohkem koos rifampitsiiniga, võib täiendav 200mg/päevas (kokku 800 mg) efavirensit anda samasuguse ekspositsiooni, mis päevane 600 mg efavirensi annus ilma rifampitsiinita manustades. Selle annuse kohandamise kliinilist toimet ei ole küllaldaselt hinnatud. Annuse kohandamist kaaludes tuleb arvestada individuaalse taluvuse ja viroloogilise vastusega (vt lõik 5.2). Koos Atripla'ga manustamisel ei ole vaja rifampitsiini annust muuta.
Rifampitsiin/ tenofoviirdisoproksiil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	<p>Rifampitsiin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	
Rifampitsiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Atripla'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>Seentevastased ravimid</b>		
Itrakonasool/efavirens (200 mg b.i.d./mg 600 q.d.)	Itrakonasool: AUC: ↓ 39% (↓ 21...↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20...↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27...↓ 58) (ittrakonasooli kontsentratsiooni vähenemine: CYP3A4 indutseerimine)  Hüdroksüittrakonasool: AUC: ↓ 37% (↓ 14...↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12...↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18...↓ 60)  Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Kuna itrakonasooli kasutamisele koos Atripla'ga manustamisel pole annusesoovitusi, tuleb kaaluda alternatiivse seentevastase ravi kasutamist.
Itrakonasool/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Itrakonasool/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Posakonasool/efavirens (-/400 mg q.d.)	Posakonasool: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (UDP-G induktioon)	Samaaegset posakonasooli ja Atripla manustamist tuleb vältida, välja arvatud siis, kui patsiendil saavutatav kasu ületab riski.
Posakonasool/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Posakonasool/tenofoviir- disoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Vorikonasool/efavirens ( 200mg b.i.d./400 mg q.d.)	Vorikonasool: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 51%  Efavirens: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% (oksüdatiivse metabolismi konkureeriv inhibeerimine)  Efavirensi ja vorikonasooli tavaliste annuste samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).	Kuna Atripla on fikseeritud annuste kombinatsioonpreparaat, ei ole võimalik efavirensi annust muuta, mistõttu ei saa vorikonasooli ja Atripla't samaaegselt manustada.
Vorikonasool/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Vorikonasool/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Atripla'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>Malaariavastased ained</b>		
Artemeeter/lumefantriin/efavirens (20/120 mg tablett, 6 annust 3 päeva jooksul, igas annuses 4 tabletti / 600 mg üks kord ööpäevas)	Artemeeter: AUC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21%  Dihüdroartemisiniin (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38%  Lumefantriin: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔  Efavirens: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3A4 indutseerimine)	Artemeetri, dihüdroartemisiniini või lumefantriini kontsentratsioonide vähenemisel võib malaariavastane efektiivsus väheneda, mistõttu on soovitatav olla Atripla ja artemeetri/lumefantriini tablettide koos manustamise ettevaatlik.
Artemeeter/lumefantriin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Artemeeter/lumefantriin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Atovakuoon ja proguaniilvesinikkloriid/efavirens (250/100 mg ühekordne annus/600 mg päevas)	Atovakuoon: AUC: ↓ 75% (↓ 62 kuni ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 kuni ↓ 61)  Proguaniil: AUC: ↓ 43% (↓ 27 kuni ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	Atovakuooni/proguaniili samaaegset manustamist Atripla'ga tuleb vältida.
Atovakuoon ja proguaniilvesinikkloriid/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Atovakuoon ja proguaniilvesinikkloriid/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>ANTIKONVULSANDID</b>		
Karbamasepiin/efavirens (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Karbamasepiin: AUC: ↓ 27% (↓ 20...↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15...↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24...↓ 44)  Efavirens: AUC: ↓ 36% (↓ 32...↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15...↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41...↓ 53) (karbamasepiini kontsentratsiooni langus: CYP3A4 indutseerimine; efavirensi kontsentratsiooni langus: CYP3A4 ja CYP2B6 indutseerimine) Efavirensi või karbamasepiini suuremate annuste koosmanustamist ei ole uuritud.	Atripla ja karbamasepiini kooskasutamise kohta ei saa annusesoovitust anda. Kaaluda tuleb alternatiivse antikonvulsandi kasutamist. Karbamasepiini plasmakontsentratsiooni tuleb regulaarselt kontrollida.
Karbamasepiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Karbamasepiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Atripla'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Fenütoiin, fenobarbitaal ja teised antikongulsandid, mis on CYP isosüümide substraadid	Ei ole uuritud koostoimeid efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiiliga. Efavirensi toimel võib suurened või väheneda fenütoiini, fenobarbitaali või teiste antikongulsantide, mis on CYP isosüümide substraadid, plasmakontsentratsioon.	Kui Atripla't manustatakse koos antikongulsandiga, mis on CYP isosüümide substraat, tuleb regulaarselt kontrollida antikongulsandi sisaldust.
Valproehape/efavirens (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Kliiniliselt olulist toimet efavirensi farmakokineetikale ei ole. Piiratud andmete alusel võib arvata, et valproehape farmakokineetikale olulist kliinilist mõju ei ole.	Atripla't ja valproehape saab koos manustada ilma annuse kohandamiseta. Patsiendile tuleb jälgida krampide kontrollimiseks.
Valproehape/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Valproehape/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Vigabatriin/efavirens Gabapentiin/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole oodata, sest vigabatriin ja gabapentiin erituvad muutumatul kujul uriiniga ning ei konkureeri tõenäoliselt efavirensiga sama metaboolsete ensüümide ja eliminatsiooniradade pärast.	Atripla't võib koos vigabatriini või gabapentiiniga manustada ilma annust muutmata.
Vigabatriin/emtritsitabiin Gabapentiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Vigabatriin/ tenofoviirdisoproksiil Gabapentiin/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>ANTIKOAGULANDID</b>		
Varfariin/efavirens Atsenokumarool/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Varfariin või atsenokumarooli plasmakontsentratsioon ja mõju on potentsiaalselt suurenenud või vähenenud efavirensi tõttu.	Varfariini või atsenokumarooli annuse kohandamine võib olla vajalik koos Atripla'ga manustamisel.
<b>ANTIDEPRESSANDID</b>		
<b>Selektiivsed serotoniini tagasihoidajate inhibiitorid (SSRIid)</b>		
Sertraliin/efavirens (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertraliin: AUC: ↓ 39% (↓ 27...↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15...↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31...↓ 58)  Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6...↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4 indutseerimine)	Koos Atripla'ga manustamisel peab sertraliini annuse suurendamisel lähtuma kliinilisest ravivastusest.
Sertraliin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Sertraliin/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Paroksetiin/efavirens (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroksetiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efavirens: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Atripla ja paroksetiini koosmanustamisel ei ole vaja annust muuta.
Paroksetiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Paroksetiin/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Atripla'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Fluoksetiin/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Kuna fluoksetiinil on sarnane metaboolne profiil nagu paroksetiinil, st tugev CYP2D6 inhibeeriv toime, on fluoksetiini puhul oodata sarnast koostoime puudumist.	Atripla ja fluoksetiini koosmanustamisel ei ole vaja annust muuta.
Fluoksetiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Fluoksetiin/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>Norepinefriin ja dopamiini tagasihaarde inhibiitor</b>		
Bupropioon/efavirens [150 mg ühekordne annus (püsivalt vabastav)/600 mg üks kord päevas]	Bupropioon: AUC: ↓ 55% (↓ 48 kuni ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 kuni ↓ 47)  Hüdroksübupropioon: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 kuni ↑ 80) (CYP2B6 indutseerimine)	Bupropiooni annuse suurendamisel tuleb lähtuda kliinilisest ravivastusest, kuid bupropiooni maksimaalset soovitatavat annust ei tohi ületada. Efavirensi annuse kohandamine ei ole vajalik.
Bupropioon/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Bupropioon/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>KARDIOVASKULAARSED RAVIMID</b>		
<b>Kaltsiumikanali blokaatorid</b>		
Diltiaseem/efavirens (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiaseem: AUC: ↓ 69% (↓ 55...↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50...↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44...↓ 75)  Desatsetüüldiltiaseem: AUC: ↓ 73% (↓ 59...↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57...↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44...↓ 75)  N-monodesmetüüldiltiaseem: AUC: ↓ 37% (↓ 17...↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7...↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17...↓ 52)  Efavirens: AUC: ↑ 11% (↑ 5...↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6...↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1...↑ 26) (CYP3A4 indutseerimine)  Efavirensi farmakokineetiliste parameetrite suurenemist ei loeta kliiniliselt oluliseks.	Koos Atripla'ga manustamisel peab diltiaseemi annuse korrigeerimisel lähtuma kliinilisest ravivastusest (vt diltiaseemi ravimi omaduste kokkuvõte).
Diltiaseem/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Diltiaseem/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Verapamiil, felodipiin, nifedipiin ja nikardipiin	Ei ole uuritud koostoimeid efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiiliga. Kui efavirensi manustatakse koos kaltsiumikanali blokaatoriga, mis on CYP3A4 ensüümi substraat, võib väheneda kaltsiumikanali blokaatori plasmakontsentratsioon.	Koos Atripla'ga manustatud kaltsiumikanali blokaatorite annuse korrigeerimisel peab lähtuma kliinilisest ravivastusest (vt kaltsiumikanali blokaatori ravimi omaduste kokkuvõte).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Atripla'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>VERE LIPIIDIDESISALDUST VÄHENDAVALD RAVIMID</b>		
<b>HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid</b>		
Atorvastatiin/efavirens (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatiin: AUC: ↓ 43% (↓ 34...↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1...↓ 26)  2-hüdroksüatorvastatiin: AUC: ↓ 35% (↓ 13...↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0...↓ 23)  4-hüdroksüatorvastatiin: AUC: ↓ 4% (↓ 0...↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9...↓ 51)  Kõik aktiivsed HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid: AUC: ↓ 34% (↓ 21...↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2...↓ 26)	Kolesteroolitaset tuleb regulaarselt mõõta. Atorvastatiini taseme kohandamine võib olla vajalik koos Atripla'ga manustamisel (vt atorvastatiini ravimi omaduste kokkuvõtet).
Atorvastatiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Atorvastatiin/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Pravastatiin/efavirens (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatiin: AUC: ↓ 40% (↓ 26...↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 5...↓ 32)	Kolesteroolitaset tuleb regulaarselt mõõta. Pravastatiini taseme kohandamine võib olla vajalik koos Atripla'ga manustamisel (vt simvastatiini ravimi omaduste kokkuvõtet).
Pravastatiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Pravastatiin/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Simvastatiin/efavirens (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatiin: AUC: ↓ 69% (↓ 62...↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63...↓ 79)  Simvastatiinhape: AUC: ↓ 58% (↓ 39...↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32...↓ 58)  Kõik aktiivsed HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid: AUC: ↓ 60% (↓ 52...↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55...↓ 78) (CYP3A4 indutseerimine)  Efavirensi manustamine koos atorvastatiini, pravastatiini või simvastatiiniga ei muutnud efavirensi AUC ega C <sub>max</sub> väärtusi.	Kolesteroolitaset tuleb regulaarselt mõõta. Simvastatiini taseme kohandamine võib olla vajalik koos Atripla'ga manustamisel (vt simvastatiini ravimi omaduste kokkuvõtet).
Simvastatiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Simvastatiin/ tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Rosuvastatiin/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Rosuvastatiin ekskreeteeritakse suures osas muutumatuna <i>faeces</i> 'ega, seega koostoimet efavirensiga ei eeldada.	Atripla't ja rosuvastatiini saab manustada ilma annust kohandamata.
Rosuvastatiin/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Rosuvastatiin/tenofoviirdisoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Atripla'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>HORMONAALSED KONTRATSEPTIIVID</b>		
Oraalsed: Etüüülöstradiool+norgestimaat/efavirens (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Etüüülöstradiool: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14...↓ 25)  Norelgestromiin (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 64% (↓ 62...↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39...↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79...↓ 85)  Levonorgestreel (aktiivne metaboliit): AUC: ↓ 83% (↓ 79...↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77...↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80...↓ 90) (metabolismi indutseerimine)  Efavirens: kliiniliselt oluline koostoime puudub. Nende toimete kliiniline olulisus ei ole teada.	Lisaks hormonaalsetele kontratseptiividele peab kasutama efektiivset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).
Etüüülöstradiool/ tenofoviirdisoproksiil (-/245 mg q.d.)	Etüüülöstradiool: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Norgestimaat/etüüülöstradiool/ emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Süstimine: Depoo-medroksüprogesteron-atsetaat (DMPA)/efavirens (150 mg IM ühekordne DMPA annus)	Sõrku pikkuses ravimite koostoime uuringus ei leitud olulisi erinevusi MPA farmakokineetilistes parameetrites patsientide puhul, kes said efavirensi sisaldavat antiretroviraalset ravi ja patsientide puhul, kes seda ei saanud. Sarnased tulemused esinesid ka teistel uurijatel, kuigi MPA plasma tasemed varieerusid teises uuringus rohkem. Mõlemas uuringus jäi plasma progesterooni tase madalaks koos ovulatsiooni pärssimisega nii efavirensi kui ka DMPA saavatel patsientidel.	Piiratud kasutatava info tõttu tuleb peale hormonaalsete kontratseptiivide kasutada efektiivset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6)
DMPA/tenofoviir-disoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
DMPA/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Implantaat: etonogestreel/efavirens	Võib eeldada etonogestreeli väikesemad ekspositsiooni (CYP3A4 indutseerimine). Efavirensile eksponeeritud patsientidelt on turustamisjärgselt saadud teateid etonogestreeli kontratseptiivse toime kohta.	Peale hormonaalsete kontratseptiivide tuleb kasutada efektiivset barjäärimeetodit (vt lõik 4.6)
Etonogestreel/tenofoviir- disoproksiil	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Etonogestreel/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	



Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Atripla'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
<b>IMMUNOSUPRESSANDID</b>		
Immunosupressandid, mis on CYP3A4 poolt metaboliseeritavad (nt tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus)/efavirens	Koostoimeid ei ole uuritud. Võib oodata immunosupressandi ekspositsiooni ↓ (CYP3A4 induktsioon). Need immunosupressandid ei mõjuta oodatavalt efavirensi ekspositsiooni.	Vajalik võib olla immunosupressandi annuse kohandamine. Ravi alustamisel või lõpetamisel Atriplaga soovitataks tähelepanelikult jälgida immunosupressandi kontsentratsiooni vähemalt kahe nädala jooksul (kuni saavutatakse tasakaalukontsentratsioon).
Takroliimus/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Takroliimus: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24</sub> : ↔  Emtritsitabiin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24</sub> : ↔  Tenofoviirdisoproksiil: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24</sub> : ↔	
<b>OPIOIDID</b>		
Metadoon/efavirens (35...100 mg q.d./600 mg q.d.)	Metadoon: AUC: ↓ 52% (↓ 35...↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25...↓ 59) (CYP3A4 induktsioonine)  Uurimus, kus osalesid HIV-infektsiooniga veenisüstivad narkomaanid, viis efavirensi ja metadooni samaaegse manustamine metadooni plasmakontsentratsiooni languseni ja opiaadi ärajätunähtude tekkeni. Ärajätunähtude leevendamiseks suurendati metadooni annust keskmiselt 22%.	Samaaegset manustamist Atripla'ga tuleb vältida QTc-intervalli pikenemise riski tõttu (vt lõik 4.3).
Metadoon/tenofoviirdisoproksiil (40...110 mg q.d./245 mg q.d.)	Metadoon: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofoviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
Metadoon/emtritsitabiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> keskmine protsentuaalne muutus, võimalusel koos 90% usaldusvahemikega (mehhanism)	Soovitus Atripla'ga koosmanustamise kohta (efavirens 600 mg, emtritsitabiin 200 mg, tenofoviirdisoproksiil 245 mg)
Buprenorfiin/naloksoon/efavirens	Buprenorfiin: AUC: ↓ 50%  Norbuprenorfiin: AUC: ↓ 71%  Efavirens: Kliiniliselt oluline farmakokineetiline koostoime puudub.	
Buprenorfiin/naloksoon/emtritsitabiin	Koostoimet pole uuritud.	
Buprenorfiin/naloksoon/tenofoviir-disoproksiil	Koostoimet pole uuritud.	

1 Peamine vereringes leiduv sofosbuviiri metaboliit.

#### Teiste ravimitega läbiviidud uuringud

Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole täheldatud efavirensi manustamisel koos azitromütsiini, tsetiriisiini, fosamprenaviir/ritonavir, lorasepaami, zidovudiini, alumiinium-/magneesiumhüdroksiidi sisaldavate antatsiidide, famotidiini või flukonasooliga. Võimalikke koostoimeid efavirensi ja teiste asooli tüüpi seenevastaste ravimite (nt ketokonasooli) vahel ei ole uuritud.

Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole täheldatud emtritsitabiini manustamisel koos stavudiini, zidovudiini või famtsikloviiriga. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole täheldatud ka tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos emtritsitabiini või ribaviiriniga.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilses eas naised (vt allpool ja lõik 5.3)

Naised, keda ravitakse Atripla'ga, peavad vältima rasestumist. Fertiilses eas naised peavad tegema rasedustesti enne ravi alustamist Atripla'ga.

##### Kontratseptsioon meestel ja naistel

Atripla-ravi ajal tuleb rasestumise vältimiseks alati kasutada barjäärimeetodit koos teiste rasestumisvastaste meetoditega (nt suukaudsed või teised hormonaalsed kontratseptiivid, vt lõik 4.5). Kuna efavirensil on pikk poolväärtusaeg, soovitatakse efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutada 12 nädalat pärast Atripla-ravi lõpetamist.

##### Rasedus

*Efavirens*: On seitse retrospektiivset teatist leidudest, mis vastavad neuraalorü defektidele, k.a meningomüelotseele, kõik emadel, kes puutusid kokku efavirensi sisaldava raviskeemiga (v.a efavirensi kindlas annuses sisaldavad kombinatsioonravimid) raseduse esimeses trimestris. Lisaks on kahel juhul (1 prospektiivne ja 1 retrospektiivne) teatatud neuraalorü defektile vastavast kõrvaltoimest seoses efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioonraviga. Põhjuslikku seost nende juhtumite ja efavirensi kasutamise vahel ei ole kindlaks tehtud ning ühisnimetaja nende tekkeks on teadmata. Neuraalorü defektid tekivad loote arengu esimese 4 nädala jooksul (mil neuraalorü sulgub), mistõttu puudub see võimalik oht naisi, kes kasutavad efavirensi raseduse esimesel trimestril.

2013. aasta juuli seisuga on rasedusaegse antiretroviirusravi register (Antiretroviral Pregnancy Registry) saanud prospektiivseid teateid 904 raseduse kohta, mille esimesel trimestril oli kokkupuude efavirensi sisaldavate raviskeemidega ja mille tulemuseks oli 766 elussündi. Ühel lapsel kirjeldati neuraalortu defekti ning teiste vääringute esinemissagedus ja iseloom olid sarnased efavirensi mittesisaldavate raviskeemidega kokku puutunud lastel, samuti HIV negatiivsetel kontrollisikutel täheldatuga. Neuraalortu defektide esinemissagedus üldpopulatsioonis on 0,5...1 juhtu 1000 elussünni kohta.

Vääringuid on täheldatud efavirensiga ravitud ahvide loodetel (vt lõik 5.3).

*Emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil*: suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) näitab, et emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil ei põhjusta vääringuid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsed emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3.).

Atriplat ei tohi kasutada raseduse ajal välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviir-disoproksiiliga.

#### Imetamine

Efavirens, emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad inimese rinnapiima. Andmed efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviiri toimest vastsündinutele ja imikutele on puudulikud. Risk imikutele ei saa välistada. Seepärast ei tohi Atripla't kasutada rinnaga toitmise ajal.

HIV-i ülekandumise vältimiseks imikule ei soovitata HIV-infektsiooniga naistel mitte mingil tingimusel oma imikuid rinnaga toita.

#### Fertiilsus

Inimuringute andmed Atripla mõju kohta puuduvad. Loomkatsed ei näita efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili kahjulikku toimet fertiilsusele.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Ravi ajal efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga on kirjeldatud peeringluse teket. Efavirens võib põhjustada ka keskendumishäireid ja/või unisust. Patsienti tuleb informeerida, et nende sümptomite esinemise korral tuleb hoiduda võimalikest ohtlikest tegevustest, nagu autojuhtimine või masinate käsitlemine.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

Efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombineeritud manustamist on uuritud 460 patsiendil kas fikseeritud annuste kombinatsiooniga, kasutades Atripla tablette (uuring AI266073) või eraldi ravimitena (uuring GS-01-934). Andmed kõrvalnähtude kohta on üldiselt kooskõlas nendega, mis on varasemates uuringutes saadud üksikravimite kohta. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed, mida oli võimalik või tõenäoliselt võimalik seostada Atripla kuni 48-nädalase kasutamisega uuringus AI266073 osalevatel patsientidel, olid psühhiaatrilised häired (16%), närvisüsteemi häired (13%) ja seedetrakti häired (7%).

Esines raskeid nahareaktsioone, nt Stevensi-Johnsoni sündroomi ja multiformset erüteemi; neuropsühhiaatrilisi kõrvalnähte (sh rasket depressiooni, surma enesetapu tagajärjel, psühhootilist käitumist, krambihooget); raskeid maksahäireid, pankreatiiti ja laktatsidoosi (mis mõnikord lõppes surmaga).

Samuti on teatatud harvadest neerukahjustuse, neerupuudulikkuse ja aeg-ajalt esinevatest neerude proksimaalse tubulopaatia (sh Fanconi sündroom) juhtudest, mis mõnikord viivad luuhäireteni (mis harvadel juhtudel võivad soodustada luumurde). Atripla't saavatel patsientidel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Atripla-ravi katkestamine patsientidel, kellel on kaasnev HIV ja HBV infektsioon, võib põhjustada hepatiidi raskekujulist ägenemist (vt lõik 4.4).

Atripla koos toiduga manustamisel võib suureneeda efavirensi ekspositsioon, mis võib viia kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemiseni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### Kõrvaltoimete tabel

Atripla ja selle üksikkomponentide kõrvaltoimed, manustatuna retroviirusvastase kombineeritud ravi raames, mis on selgunud kliinilistest ja müügijärgsetest uuringutest, on organsüsteemide, esinemissageduse ja Atripla komponentide kaupa, millega kõrvaltoimeid saab seostada, loetletud tabelis 2. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) või harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ).

#### *Atripla kasutamisega seonduvad kõrvaltoimed*

Ravi vältel tekkinud kõrvaltoimetest, mis tõenäoliselt on seotud Atripla kasutamisega, aga mitte tema mõne üksikkomponendiga, on teateid uuringust AI266073 (kestis üle 48 nädala; n = 203) ja need kõrvaltoimed hõlmavad järgmisi.

- Sage: - anoreksia
- Aeg-ajalt: - suukuivus  
- seosetu kõne  
- suurenenud söögiisu  
- vähenenud libiido  
- müalgia

**Tabel 2. Atripla kõrvaltoimed, loetletuna Atripla komponentide kaupa, millega kõrvaltoimeid saab seostada**

	Atripla		
	efavirens	Emtritsitabiin	Tenofoviir-disoproksiil
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			
Sage		neutropeenia	
Aeg-ajalt		aneemia <sup>1</sup>	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			
Sage		allergiline reaktsioon	
Aeg-ajalt	ülitundlikkus		
<i>Ainevahetus- ja sootumishäired</i>			
Väga sage			hüpofosfateemia <sup>2</sup>
Sage	hüpertriglütserideemia <sup>3</sup>	hüperglükeemia, hüpertriglütserideemia	
Aeg-ajalt	hüperkolesteroleemia <sup>3</sup>		hüpokaleemia <sup>2</sup>
Harv			laktaadi atsidoos

	Atripla		
	Efavirens	Emtritsitabiin	Tenofoviir-disoproksil
<i>Psühhiaatrilised häired</i>			
Sage	depressioon (raske 1,6%) <sup>3</sup> , ärevus <sup>3</sup> , ebatavalised unenäod <sup>3</sup> , unetus <sup>3</sup>	ebatavalised unenäod, unetus	
Aeg-ajalt	suitsiidikatse <sup>3</sup> , suitsiidikavatus <sup>3</sup> , psühhos <sup>3</sup> , mania <sup>3</sup> , paranoia <sup>3</sup> , hallutsinatsioonid <sup>3</sup> , eufooriline meeleolu <sup>3</sup> , afektiivne labiilsus <sup>3</sup> , segasusseisund <sup>3</sup> , agressiivsus <sup>3</sup> , katatonia <sup>3</sup>		
Harv	lõpuleviidud suitsiid <sup>3,4</sup> , luulumõtted <sup>3,4</sup> , neuroos <sup>3,4</sup>		
<i>Närvisüsteemi häired</i>			
Väga sage		peavalu	peapööritus
Sage	tserebraalsed koordinatsiooni- ja tasakaaluhäired <sup>3</sup> , unisus (2,0%) <sup>3</sup> , peavalu (5,7%) <sup>3</sup> , tähelepanuhäired (3,6%) <sup>3</sup> , peapööritus (8,5%) <sup>3</sup>	peapööritus	peavalu
Aeg-ajalt	krambid <sup>3</sup> , amneesia <sup>3</sup> , ebatavaline mõtlemine <sup>3</sup> , ataksia <sup>3</sup> , koordinatsioonihäired <sup>3</sup> , agitatsioon <sup>3</sup> , tremor		
<i>Silma kahjustused</i>			
Aeg-ajalt	ähmane nägemine		
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>			
Aeg-ajalt	tinnitus, vertiigo		
<i>Vaskulaarsed häired</i>			
Aeg-ajalt	õhetus		
<i>Seedetrakti häired</i>			
Väga sage		kõhulahtisus, iiveldus	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus
Sage	kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, iiveldus	amülaasitaseme tõus, sh pankrease amülaasi taseme tõus, seerumi lipiiditaseme tõus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia	kõhuvalu, kõhu paisumine, kõhupuhitus
Aeg-ajalt	pankreatiit		pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			
Sage	aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) taseme tõus ja/võialaniini aminotransferaasi (ALAT) taseme tõus, gamma-glutamüültransferaasi (GGT) taseme tõus	ASAT-i taseme tõus ja/või ALAT-i taseme tõus seerumis, hüperbilirubineemia	transaminaasitaseme tõus
Aeg-ajalt	äge hepatiit		
Harv	maksapuudulikkus <sup>3,4</sup>		maksasteatoos, hepatiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>			
Väga sage	lööve ( <b>mõõdukas/raske 11,6%</b> ; (kõik astmed 18%) <sup>3</sup> )		lööve

	Atripla		
	Efavirens	Emtritsitabiin	Tenofoviir-disoproksiil
Sage	sügelus	vesivilliline lööve, mädavilliline lööve, makulopapulaarne lööve, lööve, sügelus, urtikaaria, naha värvuse muutumine (suurenenud pigmentatsioon) <sup>1</sup>	
Aeg-ajalt	Stevens-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem <sup>3</sup> , raske lööve (< 1%)	angiödeem <sup>4</sup>	
Harv	valgusallergiline dermatiit		angiödeem
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>			
Väga sage		kreatiini kinaasi tõus	
Aeg-ajalt			rabdomüolüüs <sup>2</sup> , lihasnõrkus
Harv			osteomüelooma <sup>2</sup> , mis väljendub luuvalu ja viib harvadel juhtudel luumurdumiseni <sup>2,4</sup> , niijopaatia <sup>2</sup>
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>			
Aeg-ajalt			suurenenud kreatiniinitase, proteinuuria, neerude proksimaalne tubulopaatia, sh Fanconi sündroom
Harv			neerupuudulikkus (äge ja krooniline), äge tubulaarne kroos, nefriit, (sh äge interstitsiaalne nefriit) <sup>4</sup> , nefrogeenne suhkruhaigus
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired</i>			
Aeg-ajalt	günekomastia		
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>			
Väga sage			asteenia
Sage	väsimus	valu, asteenia	

- 1 Emtritsitabiini manustamisel laevale esimes sageli aneemiat ja väga sageli naha värvuse muutusi (suurenenud pigmentatsioon).
- 2 See kõrvaltoime võib esineda neerude proksimaalse tubulopaatia tagajärjel. Selle seisundi puudumisel ei arvata sellele olevat põhjuslikku seost tenofoviirdisoproksiiliga.
- 3 Vt täpsemalt lõik 8, *Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*.
- 4 Seda kõrvaltoimet esines müügijärgsel jälgimisel efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili puhul. Sageduskategooria aluseks on statistiline arvutus, mis põhineb kliinilistes uuringutes efavirensiga ravitud patsientide koguarvul (n = 2969) või emtritsitabiini kasutanud patsientide koguarvul randomiseeritud, kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes (n = 1563) või tenofoviirdisoproksiili kasutanud patsientide koguarvul randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringutes ja laiendatud ligipääsu programmis (n = 7319).

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

**Lööve.** Efavirensi kliinilistes uuringutes olid lööbed tavaliselt kerged kuni mõõdukad tähnjad nahalööbed, mis esinesid efavirensi-ravi kahel esimesel nädalal. Enamikul patsientidel kadus lööve efavirensi-ravi jätkumisel ühe kuu jooksul. Patsientidel, kelle ravi on lööbe tõttu katkestatud, võib ravi Atripla'ga taas alustada. Atripla-ravi taas alustamisel on soovitatav kasutada antihistamiine ja/või kortikosteroide.

**Psühhiaatrilised sümptomid.** Varasemate psühhiaatriliste häiretega patsientidel on suurem nende psühhiaatriliste kõrvaltoimete esinemise risk, mis on loetletud tabeli 2 efavirensi tulbas.

*Närvisüsteemi sümptomid.* Närvisüsteemi sümptomid on sagedad Atripla efavirensi, ühe Atripla komponendi puhul. Kliinilistes kontrollrühmaga efavirensiuuringutes on mõõdukaid kuni raskeid närvisüsteemi sümptomeid esinenud 19% (raskeid 2%) patsientidel, mistõttu 2% patsientide ravi katkestati. Kõrvaltoimed algavad tavaliselt efavirensiravi kahe esimese nädala vältel ning mööduvad kahe kuni nelja nädala pärast. Neid võib esineda sagedamini siis, kui Atripla't võetakse koos toiduga, arvatavasti suurenenud efavirensi plasmatasemetete tõttu (vt lõik 5.2). Nende sümptomite talutavust näib parandavat manustamine magamaminekul (vt lõik 4.2).

*Maksapuudulikkus, mis seondub efavirensiga.* Müügijärgsetest teadetest selgunud maksapuudulikkuse juhtumeid, sh neil patsientidel, kellel ei olnud eelnevat maksahaigust või teadaolevaid riskitegureid, iseloomustasid mõnikord haiguse kiire areng ja progresseerumine mõningatel juhtudel kuni transplatatsiooni või surmani.

*Neerukahjustus.* Kuna Atripla võib põhjustada neerukahjustust, on soovitatav patsientide neerufunktsiooni jälgida (vt lõigud 4.4 ja 4.8, Ohutusandmete kokkuvõte). Tavaliselt lahenenud või paraneb neerude proksimaalne tubulopaatia pärast tenofoviirdisoproksiilravi katkestamist. Mõnedel patsientidel ei lahenenud kreatiniini kliirensi vähenemine siiski täielikult vaatamata tenofoviirdisoproksiilravi katkestamisele. Neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel (patsiendid, kellel on algselt neerufunktsiooniga seotud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV haigus või patsiendid, kes saavad samaaegselt nefrotoksilisi ravimeid) on suurem risk neerufunktsiooni mitte-täieliku taastumise kogemiseks vaatamata tenofoviirdisoproksiilravi katkestamisele (vt lõik 4.4).

*Laktatsidoos.* Teatatud on laktatsidoosi juhtudest seoses tenofoviirdisoproksiili manustamisega üksikravimina või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Soodustavate teguritega patsientidel, näiteks raske maksahaigusega (CPT, klass C) (vt lõik 4.3) patsientidel või patsientidel, kes saavad samaaegselt teisi ravimeid, millel on teadaolevalt laktatsidoosi indutseeriv toime, on tenofoviirdisoproksiilravi ajal suurem risk raskeks laktatsidoosiks, sealhulgas fataalse lõppega juhtudeks.

*Metaboolsed näitajad:* Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

*Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom.* Raske immuunpuudulikkusega HIV-patsientide puhul võib CART-i alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon, mis võib väljenduda asümptomaatilistes või residuaalsetes oportunistlikes infektsioonides. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti). Kõik aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuni hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

*Osteonekroos.* Osteonekroosi juhtumitest on teateid eriti patsientide kohta, kellel on üldiselt teadaolevad riskitegurid, kaugelearenenud aids või pikaajaline kokkupuude CART-iga. Juhtumite esinemissagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

#### Lapsed

Laste kohta vanuses alla 18 aasta ei ole piisavalt ohutusandmeid. Selles rühmas ei soovitata Atriplat kasutada (vt lõik 4.2).

#### Muud erirühmad

*Eakad.* Atripla kasutamist üle 65-aastastel patsientidel ei ole uuritud. Eakatel patsientidel on suurem maksa- või neerufunktsiooni nõrgenemise tõenäosus ja seepärast peab eakate patsientide ravimisel Atripla'ga olema ettevaatlik (vt lõik 4.2).

*Neerukahjustusega patsiendid.* Kuna tenofoviirdisoproksiil võib olla neerudele toksiline, peab kerge neerukahjustusega patsientide neerufunktsiooni Atripla-ravi puhul hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

*HIV/HBV või HCV kaasneva infektsiooniga patsiendid.* Uuringus GS-01-934 oli ainult piiratud arv patsiente, kellel esines kaasnev HBV (n = 13) või HCV (n = 26) infektsioon. Nende HIV/HBC või HIV/HCV kaasinfektsiooniga patsientide kõrvaltoimed efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili manustamise puhul olid sarnased nende patsientidega, kellel oli HIV ilma kaasneva infektsioonita. Nagu on selle patsiendirühma puhul eeldatav, esines neil sagedamini ASAT ja ALAT taseme tõusu kui üldises HIV-infektsiooniga patsientide rühmas.

*Hepatiidi ägenemine pärast ravi katkestamist.* Kui HIV-infektsiooniga patsientidel on kaasnev HBV-infektsioon, võib pärast ravi katkestamist esineda kliinilisi ja laboratoorseid hepatiidi tunnuseid (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigis võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

Mõned patsiendid, kes võtsid kogemata 600 mg efavirensi kaks korda päevas, teatasid sagedamini närvisüsteemi sümptomitest. Ühel patsiendil tekkisid tahtmatud lihaskontraktsioonid.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse ilmingute suhtes (vt lõik 4.8) ja rakendada vajadusel standardset üldtoetavat ravi.

Imendumata efavirensi eemaldamiseks võib manustada aktiivsust. Efavirensil puudub spetsiifiline antidoot. Kuna efavirens seondub ulatuslikult plasmavalkudega, siis dialüüs ei ole ilmselt efektiivne.

Hemodialüüsi teel on eemaldatav kuni 30% emtritsitabiini ja umbes 10% tenofoviiri annusest. Ei ole teada, kas emtritsitabiini või tenofoviiri saab eemaldada peritoneaaldialüüsi teel.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastased ained HIV-infektsiooni raviks, kombinatsioonid, ATC-kood: J05AR06.

#### Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Efavirens on HIV-1 NNRTI. Efavirens on mittekonkureeriv HIV-1 pöördtranskriptaasi (PT) inhibiitor ning ta ei inhibeeri olulisel määral inimese immuunpuudulikkuse 2. tüüpi viiruse (HIV-2) PT-d või tsellulaarseid desoksüribonukleinhappe (DNA) polümeraase ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ja  $\delta$ ). Emtritsitabiin on tsütidiini nukleosiidanaloo. Tenofoviirdisoproksiil muudetakse *in vivo* tenofoviiriks, adenosiinmonofosfaadi nukleosiidmonofosfaadi (nukleotiidi) analoogiks.

Emtritsitabiin ja tenofoviir fosforüülitakse tsellulaarsete ensüümide poolt vastavalt emtritsitabiinrifosfaadiks ja tenofoviirdifosfaadiks. *In vitro* uuringutes on näidatud, et nii emtritsitabiin kui ka tenofoviir võivad täielikult fosforüüluda, kui nad esinevad rakus koos. Emtritsitabiinrifosfaat ja tenofoviirdifosfaat inhibeerivad konkureerivalt HIV-1-pöördtranskriptaasi, mille tulemuseks on DNA ahela katkemine.

Nii emtritsitabiinrifosfaat kui ka tenofoviirdifosfaat on imetajate DNA polümeraaside nõrgad inhibiitorid ja ei ole leitud tõendeid toksilise toime kohta mitokondritele *in vitro* ja *in vivo*.



## Südame elektrofüsioloogia

Efavirensi mõju QTc-intervallile hinnati CYP2B6 rikkaliku polümorfismiga 58 tervel vabatahtlikul avatud, positiivse ja platseebokontrolliga, fikseeritud ühe järjestusega, 3 raviperioodiga, 3 raviviisi ristvahetusega QT. Pärast 600 mg ööpäevase annuse manustamist 14 päeva jooksul oli efavirensi keskmine  $C_{max}$  CYP2B6 \*6/\*6 genotüübiga uuritavatel 2,25 korda suurem kui CYP2B6 \*1/\*1 genotüübiga uuritavatel. Efavirensi kontsentratsiooni ja QTc-intervalli pikenedamise vahel täheldati positiivset seost. Kontsentratsiooni ja QTc-intervalli vahelise suhte põhjal olid CYP2B6\*6/\*6 genotüübiga uuritavatel pärast annuse 600 mg ööpäevase annuse manustamist 14 päeva jooksul keskmine QTc-intervalli pikenedamine 8,7 ms ja selle 90% usaldusvahemiku ülempiir 11,3 ms (vt lõik 4.5).

## Viirusvastane toime *in vitro*

Efavirensil esines viirusvastane aktiivsus enamike mitte-klaad B isolaatide vastu (alamtüübid A, AE, AG, C, D, F, G, J ja N), kuid tal oli vähenenud viirusvastane aktiivsus O-grupi viiruste vastu. Emtritsitabiinil esines viirusvastane aktiivsus HIV-1 klaadide A, B, C, D, E, F ja G vastu. Tenofoviiril esines viirusvastane aktiivsus HIV-1 klaadide A, B, C, D, E, F, G ja O vastu. Nii emtritsitabiinil kui tenofoviiril oli spetsiifiline toime HIV-2 vastu ja viirusvastane toime B-hepatiidi viirusele (HBV).

Aditiivseid kuni sünergistlikke viirusvastaseid toimeid täheldati uuringutes, kus hinnati efavirensi ja emtritsitabiini, efavirensi ja tenofoviiri ning emtritsitabiini ja tenofoviiri kombinatsiooni viirusvastast toimet *in vitro*.

## Resistentsus

Resistentsus efavirensi suhtes võib selekteeruda *in vitro* ja see põhjustas üksikuid või mitmeid aminohapete asendusi HIV-1 pöördtranskriptaasis, sh L100I, V108I, V179D ja Y181C. K103N oli kõige sagedamini täheldatud PT asendus viiruse isolaatides, mis saadi patsientidelt, kellel tekkis efavirensi kliinilistes uuringutes viroloogiline tagasilöökk. Harvem leiti PT asendusi positsioonides 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 või 225 ja sageli ainult kombinatsioonis K103N-ga. Efavirensi, nevirapiini ja delavirdiini ristresistentsuse uuringud *in vitro* näitasid, et K103N asendus põhjustab tundlikkuse vähenemist kõigi kolme NRTI suhtes.

Ristresistentsuse tõenäosus efavirensi ja NRTIde vahel on väike erinevate seondumiskohtade tõttu sihtmärgil ja erineva toimemehhanismi tõttu. Ristresistentsuse tõenäosus efavirensi ja PIdi vahel on väike, kuna neil on erinevad sihtensüümid.

Resistentsust emtritsitabiini või tenofoviiri suhtes on täheldatud *in vitro* ja mõnedel HIV-1-infektsiooniga patsientidel, mis on tingitud PT asenduse M184V või M184I tekkest emtritsitabiin- ja PI asenduse K65R tekkest tenofoviirravi korral. Emtritsitabiiniresistentsetel M184V/I mutatsiooniga viirustel oli ristuv resistentsus lamivudiini suhtes, kuid säilus tundlikkus didanosini, stavudiini, tenofoviiri ja zidovudiini suhtes. K65R mutatsiooni võib täheldada ka abakaviiri või didanosini kasutamisel ja see vähendab tundlikkust nende toimeainete ning lisaks lamivudiini, emtritsitabiini ja tenofoviiri suhtes. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kellel HIV-1 viirusel esineb K65R mutatsioon. K65R ja M184V/I mutatsioon püsivad tundlikud efavirensi suhtes. Lisaks sellele on täheldatud, et tenofoviir asendab HIV-1 pöördtranskriptaasi puhul K70E ja põhjustab madalatasemelise vähenenud tundlikkuse abakaviiri, emtritsitabiini, lamivudiini ja tenofoviiri suhtes.

Patsientidel, kelle HIV-1 sisaldas kolme või enamat tümidüüni analoogiga seotud mutatsiooni (TAMid), sealhulgas kas M41L või L210W pöördtranskriptaasi asendust, esines vähenenud tundlikkus tenofoviirdisoproksiili suhtes.

*In vivo resistentsus (varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsiendid):* 144-nädalases avatud randomiseeritud kliinilises uuringus (GS-01-934) varem retroviirusvastaseid ravimeid mittesaanud patsientidel, kellel efavirensit, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kasutati eraldi ravimitena (või

efavirensit ja emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili fikseeritud kombinatsiooni (Truvada) 96. kuni 144. nädalani), viidi läbi genotüpiseerimine plasma HIV-1 isolaatidega kõigilt patsientidelt, kellel oli 144. nädalal tõendatud HIV RNA > 400 koopiat/ml või kes katkestasid enneaegselt uuringuravimi võtmise (vt lõik *Kliiniline kogemus*). 144. nädalal:

- M184V/I mutatsioon tekkis 2-s 19-st (10,5%) analüüsitud isolaadist, mis saadi patsientidelt efavirensi + emtritsitabiini + tenofoviirdisoproksiili rühmas ja 10-l 29-st (34,5%) analüüsitud isolaadist, mis saadi efavirensi + lamivudiini/zidovudiini rühmast (p-väärtus < 0,05, Fisheri täpsustest, mis võrdles emtritsitabiini + tenofoviirdisoproksiili rühma lamivudiini/zidovudiini rühmaga kõigi uuringus osalejate hulgas).
- Ükski analüüsitud viirus ei sisaldanud K65R ega K70E mutatsioone.
- Genotüübiline resistentsus efavirensi suhtes (peamiselt K103N mutatsioon) tekkis viiruses, mis isoleeriti 13 patsiendil 19-st (68%) efavirensi – emtritsitabiini + tenofoviirdisoproksiili rühmas ja viiruses, mis isoleeriti 21 patsiendil 29-st (72%) efavirensi + lamivudiini/zidovudiini rühmas. Resistentsuse mutatsiooni tekkimise kokkuvõtte on toodud tabelis 3.

**Tabel 3. Resistentsuse teke uuringus GS-01-934 144 nädala jooksul**

	Efavirens+emtritsitabiin+tenofoviirdisoproksiil (N= 244)	Efavirens+lamivudiin/zidovudiin (N= 243)
Resistentsuse analüüs 144. nädalal	19	31
Raviegsed genotüübid	19 (100%)	29 (100%)
Efavirensi resistentsus <sup>1</sup>	13 (8%)	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	1	2 (7%)
M184V/I	2 (10,5%)	10* (34,5%)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAMid <sup>2</sup>	0	2 (7%)

\* p-väärtus < 0,05, Fisheri täpsustest, mis võrdleb efavirensi + emtritsitabiini + tenofoviirdisoproksiili rühma efavirensi + lamivudiini/zidovudiini rühmaga kõigi patsientide seas.

1 Muud efavirensi resistentsusmutatsioonid olid järgmised: A98G (n= 1), K103E (n= 1), V179D (n= 1) ja M230L (n= 1).

2 Tümidüübi analoogiga seotud mutatsioonid olid D67N (n= 1) ja K70R (n= 1).

Uuringu GS-01-934 avatud jätkufaasis, kus patsiendid said Atripla't tühja kõhuga, täheldati veel 3 resistentsuse juhtumit. Kõik 3 uuringus osalejat olid saanud fikseeritud annuses lamivudiini ja zidovudiini kombinatsioonravimit (Combivir) ja efavirensi 144 nädalat ja olid seejärel üle viidud Atripla kasutamisele. Kahel kinnitust leidnud virooloogilise tagasilöögiga uuringus osalejal tekkisid efavirensi toimel NNRTI resistentsusega seotud asendamised, sealhulgas K103N, V106V/I/M ja Y188V/C pöördtranskriptaasi asendamised 240. nädalal (96 nädalat Atripla-ravi) ja 204. nädalal (60 nädalat Atripla-ravi). Kolmandal uuringus osalejal tekkisid olemasolevad NNRTI resistentsusega seotud asendamised efavirensi toimel ja M184V pöördtranskriptaasi resistentsusega seotud asendamine emtritsitabiini toimel Atripla jätkufaasi alguses ja virooloogiline ravivastus oli suboptimaalne ning tekkisid K65K/R, S68N ja K70K/E NRTI resistentsusega seotud asendamised 180. nädalal (36 nädalat Atripla-ravi).

Lisainformatsiooni saamiseks nende ravimite *in vivo* resistentsuse kohta palun vt iga üksikkomponendi ravimi omaduste kokkuvõtte.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

144-nädalases avatud randomiseeritud kliinilises uuringus (GS-01-934) said varem retroviirusvastast ravi mitesaanud HIV-1-infektsiooniga patsiendid kas üks kord päevas efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili või lamivudiini ja zidovudiini fikseeritud kombinatsiooni (Combivir) kaks korda päevas ja efavirensi üks kord päevas (palun vt Truvada ravimi omaduste kokkuvõtte). Patsientidele, kes said ravi 144 nädala vältel kliinilise uuringu GS-01-934 kummaski ravirühmas, pakuti võimalust üle minna Atripla tühja kõhuga manustamise uuringu avatud jätkufaasi. On olemas andmed mõlema algse ravirühma 286 patsiendi kohta, kes läksid üle Atripla kasutamisele – 160 neist olid eelnevalt saanud efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ning 126 olid eelnevalt saanud Combiviri ja efavirensi. Mõlema algse ravirühma patsientidel püsis pärast üleminekut Atriplale uuringu avatud jätkufaasis kõrge viroloogilise supressiooni tase. Pärast 96-nädalast ravi Atriplaga püsis HIV-1 RNA plasmakontsentratsioon tasemel < 50 koopiat/ml 82% patsientidest ning < 400 koopiat/ml 85% patsientidest (ravikavatsuse alusel teostatud analüüs (ITT), puudub ebaefektiivsus).

Uuring AI266073 oli 48-nädalane avatud randomiseeritud kliiniline uuring HIV-infektsiooniga patsientidel, mis võrdles Atripla efektiivsust retroviirusvastase raviga, mis koosnes vähemalt kahest nukleosiid- või nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorist (NRTId) koos proteaasiinhibiitori või mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoriga; kuid siiski mitte raviskeemi, mis oleks sisaldanud kõiki Atripla komponente (efavirens, emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiin). Atripla't manustati tühja kõhuga (vt lõik 4.2). Patsientidel ei olnud eelneva retroviirusvastase ravi ajal kunagi esinenud viroloogilise ravivastuse puudumist, neil ei olnud teadaolevaid HIV-1 infektsioone, mis põhjustavad resistentsust ükskõik millise Atripla's sisalduva toimeaine suhtes, ning neil oli enne uuringut viroloogiline supressioon püsinud vähemalt kolm kuud. Patsiendid läksid üle Atripla kasutamisele (N= 203) või jätkasid esialgset retroviirusvastast ravi (N= 97). 48-nädala andmed näitasid viroloogilise supressiooni kõrge taseme säilimist Atripla'le üle viidud patsientidel võrreldes esialgse raviskeemiga (vt tabel 4).

**Tabel 4. 48-nädala efektiivsuse andmed uuringust AI266073, kus Atripla't manustati kombineeritud retroviirusvastase ravi toime viroloogilise supressiooni saavutanud patsientidele**

Tulemusnäitaja	Ravirühm		
	Atripla (N= 203) n/N (%)	Esialgse raviskeemi jätkumine (N= 97) n/N (%)	Erinevus Atripla ja esialgse raviskeemi vahel (95% CI)
<b>patsiendid HIV-1 RNA tasemega &lt; 50 koopiat/ml</b>			
PVR (KM)	92,4%	85,5%	8,9% (-7,7...25,6%)
M= välja arvatud	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3...6,7%)
M= ebaefektiivsus	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (-7,0...9,3%)
Modifitseeritud LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3 (-8,3...2,7%)
<b>patsiendid HIV-1 RNA tasemega &lt; 200 koopiat/ml</b>			
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2...2,2%)
M= välja arvatud	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4...4,2%)
M= ebaefektiivsus	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6...7,9%)

PVR (KM): Puhas viroloogiline ravivastus, hinnatuna Kaplan Meieri (KM) meetodil

M: Erand

Modifitseeritud LOCF: Uuringutulemuste hilisemal analüüsil (*post-hoc*) käsitleti ravi viroloogilist ebaõnnestumist või kõrvaltoime tõttu uuringu katkestamist kui ravi ebaõnnestumist; ülejäänud katkestamiste osas rakendati viimaste andmete edasikandmise meetodit (LOCF - *Last Observation Carried Forward*).

Kui kaht valimit analüüsiti eraldi, oli ravivastuse määr eelnevalt proteaasiinhibiitoritega ravitud patsientidel numbriliselt väiksem Atripla'le üle viidud patsientidel [PVR 92,4% *versus* 94,0% (tundlikkuse analüüsis) vastavalt Atripla ja varasema raviga jätkanud patsientidel; erinevus (95%CI) 1,6% (-10,0%, 6,7%)]. Eelnevalt NNRTI ravi saanud valimis oli ravivastus vastavalt 98,9% *versus* 97,4% vastavalt Atripla ja varasema raviga jätkanud patsientidel; erinevus (95%CI) 1,4% (-4,0%, 6,9%)].

Sarnast tendentsi täheldati, kui analüüsiti retrospektiivse kohortuuringu käigus ravi varem saanud patsiente, kellel esmalt oli HIV-1 RNA < 75 koopiat/ml (andmeid koguti rohkem kui 20 kuud, vt tabel 5).

**Tabel 5. Puhta viroloogilise ravivastuse säilitamine (Kaplan Meier % (standardviga) [95%CI]) 48. nädalal ravi varem saanud patsientidel, kellel algne HIV-1 RNA tase oli < 75 koopiat/ml ja kelle ravim vahetati Atripla vastu eelnevat antiretroviraalset raviskeemi järgides (Kaiser Permanente patsientide andmebaas).**

Atripla'le eelnenud komponendid (N= 299)	Eelnev NNRTI--põhine raviskeem (N= 104)	Eelnev PI-põhine raviskeem (N= 34)
98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%]

Praegu puuduvad kliinilistest uuringutest saadud andmed Atripla kasutamise kohta varem ravi mittedaanud või eelnevalt palju ravimeid saanud patsientidel. Puudub Atripla kasutamise kliiniline kogemus patsientidel, kellel puudub viroloogiline ravivastus esimese valiku retroviirusvastase raviskeemi kasutamisel või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.

#### HIV ja HBV koinfektsiooniga patsiendid

Piiratud kliiniline kogemus HIV ja HBV koinfektsiooniga patsientidel näitab, et emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili kasutamine retroviirusvastases kombinatsiooniga HIV-infektsiooni kontrollimiseks vähendab ka HBV DNA-d (vähenemine vastavalt 3 log<sub>10</sub> või 4...5 log<sub>10</sub>) (vt lõik 4.4).

#### Lapsed

Atripla ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta pole veel tõestatud.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

Efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili farmakokineetika uurimiseks HIV-infektsiooniga patsientidel kasutati nende toimeainete eraldi ravimvormide. Ühe Atripla õhukese polümeerikattega tableti bioekvivalentsus ühe efavirensi 600 mg õhukese polümeerikattega tableti pluss ühe emtritsitabiini 200 mg kõvakapsli pluss ühe tenofoviirdisoproksiili 245 mg õhukese polümeerikattega tabletiga (ekvivalentne 300 mg tenofoviirdisoproksiiliga) tuvastati pärast ühekordse annuse manustamist tühja kõhuga tervele isikutele uuringus GS-US-177-0105 (vt tabel 6).

**Tabel 6. Uuringust GS-US-177-0105 saadud farmakokineetiliste andmete kokkuvõte**

Parameetrid	Efavirens (n= 45)			Emtritsitabiin (n= 45)			Tenofoviirdisoproksiil (n= 45)		
	Test	Referents	GMR (%) (90% CI)	Test	Referents	GMR (%) (90% CI)	Test	Referents	GMR (%) (90% CI)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	2264,3 (26,8)	2308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2130,6 (25,3)	2384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC <sub>0-viimane</sub> (ng·h/ml)	125623,6 (25,7)	132795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10682,6 (18,1)	10874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1948,8 (32,9)	1969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC <sub>in</sub> (ng·h/ml)	146074,9 (33,1)	155518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10854,9 (17,9)	11054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2314,0 (29,2)	2319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)

Parameetrid	Efavirens (n= 45)			Emtritsitabiin (n= 45)			Tenofoviirdisoproksiil (n= 45)		
	Test	Referents	GMR (%) (90% CI)	Test	Referents	GMR (%) (90% CI)	Test	Referents	GMR (%) (90% CI)
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Test: ühe fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioonitabelti võtmine tühja kõhuga.

Referents: 600 mg efavirensi tableti, 200 mg emtritsitabiini kapsli ja 300 mg tenofoviirdisoproksiili tableti ühekordne võtmine tühja kõhuga.

Testi- ja referentsväärtused on keskmised (% variatsioonikordaja)

GMR: geomeetriline vähimruutude keskmine suhe, CI= usaldusvahemik

### Imendumine

HIV-infektsiooniga patsientidel saavutati efavirensi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 5 tunniga ning tasakaalukontsentratsiooni seisund saabus 6...7 päeva jooksul. 35 patsiendil, kes said efavirensi 600 mg üks kord ööpäevas, oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{max}$ )  $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$  (29%) [keskmine  $\pm$  standardhälve (SD) (variatsioonikordaja (%CV))], tasakaalukontsentratsiooni seisundi  $C_{min}$  oli  $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$  (57%) ning AUC oli  $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (40%).

Emtritsitabiin imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabus 1..2 tundi pärast annuse manustamist. Pärast emtritsitabiini korduvate annuste suukaudset manustamist 20 HIV-infektsiooniga patsiendile oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi  $C_{max}$   $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$  (keskmine  $\pm$  SD) (39%CV), tasakaalukontsentratsiooni seisundi  $C_{min}$  oli  $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$  (10%) ning AUC oli  $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (31%) 24-tunnise manustamisintervalli jooksul.

Pärast tenofoviirdisoproksiili ühekordse 300 mg annuse suukaudset manustamist HIV-1-infektsiooniga patsientidele tühja kõhuga saabus tenofoviiri maksimaalne kontsentratsioon ühe tunni jooksul ning  $C_{max}$  ja AUC (keskmine  $\pm$  SD) (%CV) väärtused olid vastavalt  $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$  (30%) ja  $2287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$  (30%). Tenofoviiri suukaudne biosaadavus tenofoviirdisoproksiilist tühja kõhuga patsientidel oli ligikaudu 25%.

### Toidu mõju

Ei ole uuritud Atripla manustamist koos toiduga.

Efavirensi kapslite manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega suurenesid efavirensi keskmine AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 22% ja 79% võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Võrreldes tühja kõhuga manustamisega suurenesid tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiini koos rasvarikka eine või kerge einega manustamise järgselt tenofoviiri keskmine AUC vastavalt 43,6% ja 40,5% ja  $C_{max}$  16% ja 13,5%; emtritsitabiini ekspositsioon ei muutunud.

Atripla ei soovitataks manustada tühja kõhuga, sest toit võib suurendada efavirensi ekspositsiooni, mille tagajärjel võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Arvatakse, et pärast Atripla manustamist tühja kõhuga on tenofoviiri ekspositsioon (AUC) umbes 30% madalam kui üksikkomponendi tenofoviirdisoproksiili manustamisel koos toiduga (vt lõik 5.1).

### Jaotumine

Efavirens seondub ulatuslikult inimese plasmavalkudega (> 99%), peamiselt albumiiniga.

*In vitro* on emtritsitabiini seondumine inimese plasmavalkudega < 4% ja see ei sõltu kontsentratsioonist vahemikus 0,02...200  $\mu\text{g/ml}$ . Pärast veenisest manustamist oli emtritsitabiini jaotusruumala umbes 1,4 l/kg. Pärast suukaudset manustamist jaotub emtritsitabiin laialdaselt kogu organismis. Keskmine plasma/vere kontsentratsioonide suhe oli ligikaudu 1,0 ja keskmine seemnevedeliku/plasma kontsentratsioonide suhe oli ligikaudu 4,0.

Tenofoviiri *in vitro* seonduvus inimese plasma- või seerumivalkudega on vastavalt < 0,7 ja 7,2% tenofoviiri kontsentratsioonivahemikus 0,01...25 µg/ml. Pärast veenisest manustamist oli tenofoviiri jaotusruumala umbes 800 ml/kg. Pärast suukaudset manustamist jaotub tenofoviir laialdaselt kogu organismis.

### Biotransformatsioon

Uuringud inimestel ja *in vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega on näidanud, et efavirens metaboliseerub peamiselt CYP-süsteemi kaudu hüdroksüülitud metaboliitideks, millele järgneb nende metaboliitide glükuroniseerimine. Metaboliidid on HIV-1 suhtes inaktiivsed. *In vitro* uuringud näitavad, et CYP3A4 ja CYP2B6 on põhilised efavirensi metabolismis osalevad isosüümid ja et efavirens inhibeerib CYP isosüüme 2C9, 2C19 ja 3A4. *In vitro* uuringutes ei inhibeerinud efavirens CYP2E1 ning inhibeeris CYP2D6 ja CYP1A2 ainult kliiniliselt saavutatavatest kontsentratsioonidest tunduvalt suuremates kontsentratsioonides.

Efavirensi ekspositsioon plasmas võib suurenda patsientidel, kellel on CYP2B6 isosüümi homotsüootne G516T geneetiline variant. Selle seose kliiniline mõju on teadmata, mis ei saa välistada efavirensiga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse ja raskusastme või nakkuse suurenemist.

Efavirens indutseerib CYP3A4 ja CYP2B6, mis omakorda indutseerivad selle enda metabolismi, mis võib olla mõne patsiendi puhul kliiniliselt oluline. Tervetele vabatahtlikele korduvate 200...400 mg ööpäevaste annuste manustamisel 10 päeva jooksul kumuleerus ravimandadust vähem (22...42%) ja terminaalne poolväärtusaeg lühenes 40...55 tunnini (üksikannuse poolväärtusaeg 52...76 tundi). Efavirens on indutseerinud ka UGT1A1. Raltegraviiri (UGT1A1 substraat) ekspositsioonid vähenevad efavirensi toimele (vt lõik 4.5, tabel 1). Kuigi *in vitro* andmed näitavad, et efavirens inhibeerib CYP2C9 ja CYP2C19, on olnud vastuolulisi andmeid nii nende ensüümide substraatide ekspositsioonide suurenemise kui ka vähenemise kohta nende manustamisel koos efavirensiga *in vivo*. Koosmanustamise summaarne toime ei ole selge.

Emtritsitabiin metaboliseerub piiratud määral. Emtritsitabiini biotransformatsioon hõlmab tiolrühma oksüdatsiooni, mille käigus moodustuvad 3'-sulfoksiid-diastereomeerid (ligikaudu 9% annusest) ja konjugatsiooni glükuroonhappega, mille käigus moodustub 2'-O-glükuroniid (ligikaudu 4% annusest). *In vitro* uuringutes tehti kindlaks, et tenofoviiridisoproksil ega tenofoviir ei ole CYP ensüümide substraadid. Emtritsitabiin ega ka tenofoviir ei inhibeerinud *in vitro* ravimite metabolismi, mida vahendab mõni ravimite biotransformatsiooniga seotud CYP tähtsamatest isoensüümidest. Emtritsitabiin ei inhibeerinud glükuroonimise eest vastutavat ensüümi uridiin-5'-difosfoglükuronüültransferaasi.

### Eritumine

Efavirensil on kliiniliselt pikk terminaalne poolväärtusaeg: pärast üksikannuse manustamist vähemalt 52 tundi (vt ka andmed ülalkirjeldatud bioekvivalentsuse uuringust) ja pärast korduvat manustamist 40...55 tundi. Radioaktiivselt märgistatud efavirensi annuse manustamise järgselt leiti seda uriinist 14...34% muutumatul kujul eritus uriiniga alla 1% annusest.

Pärast suukaudset manustamist on emtritsitabiini eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 10 tundi. Emtritsitabiin eritub peamiselt neerude kaudu, kusjuures umbes 86% annusest eritub uriini ja umbes 14% väljahaitega. Kolmteist protsenti emtritsitabiini annusest esines uriinis kolme metaboliidina. Emtritsitabiini süsteemne kliirens oli keskmiselt 307 ml/min.

Pärast suukaudset manustamist on tenofoviiri eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 12...18 tundi. Tenofoviir eritub peamiselt neerude kaudu nii filtratsiooni teel kui aktiivse tubulaartransportsüsteemi vahendusel. Pärast veenisest manustamist eritub umbes 70...80% annusest muutumatul kujul uriiniga. Tenofoviiri kliirens on keskmiselt 307 ml/min. Renaalne kliirens on hinnanguliselt 210 ml/min, mis ületab glomerulaarfiltratsiooni kiirust. See näitab, et tenofoviiri eliminatsioonis on tähtis osa aktiivsel tubulaarsekretsioonil.

## Farmakokineetika erirühmades

### *Vanus*

Eakatel patsientidel (vanus üle 65 eluaasta) ei ole efavirensi, emtritsitabiini või tenofoviiriga farmakokineetika uuringuid läbi viidud.

### *Sugu*

Emtritsitabiini ja tenofoviiri farmakokineetika on meessoost ja naissoost patsientidel sarnane. Piiratud andmetel on naistel efavirensi toime tugevam, kuid nad taluvad ravimit sarnaselt teistele.

### *Etniline kuuluvus*

Piiratud andmetel on Aasia ja Vaikse ookeani regiooni patsientidel efavirensi toime tugevam, kuid nad taluvad ravimit sarnaselt teistele

### *Lapsed*

Atripla'ga ei ole imikutel ja lastel alla 18 aastat farmakokineetika uuringuid läbi viidud (vt lõik 4.2).

### *Neerukahjustus*

Efavirensi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili farmakokineetikat pärast eraldi preparaatide manustamist koos või Atripla'na ei ole uuritud neerukahjustuse ja HIV-infektsiooniga patsientidel.

Farmakokineetilised näitajad määrati pärast 200 mg emtritsitabiini või 245 mg tenofoviirdisoproksiili ühekordse annuse eraldi manustamist HIV-infektsioonita patsientidel, kellel esines erineva raskusastmega neerukahjustus. Neerukahjustuse raskusaste defineeriti vastavalt kreatiini kliirensi algväärtusele (> 80 ml/min: normaalne neerufunktsioon; 50..79 ml/min: neerufunktsiooni kerge häire; 30..49 ml/min: neerufunktsiooni mõõdukas häire; 10..29 ml/min: neerufunktsiooni raske häire).

Emtritsitabiini keskmine (% variatsioonikordaja) ekspositsioon suurenes väärtuselt 12 µg•h/ml (25%) normaalse neerufunktsiooniga isikute puhul väärtusteni 30 µg•h/ml (6%), 25 µg•h/ml (23%) ja 34 µg•h/ml (6%) vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerufunktsiooni häirega patsientidel.

Tenofoviiri keskmine (% variatsioonikordaja) ekspositsioon suurenes väärtuselt 2185 ng•h/ml (12%) normaalse neerufunktsiooniga patsientide puhul väärtusteni 3064 ng•h/ml (30%), 6009 ng•h/ml (42%) ja 15985 ng•h/ml (45%) vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerufunktsiooni häirega patsientidel.

Hemodialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end-stage renal disease - ESRD*) patsientidel suurenes dialüüsivahel ravimi ekspositsioon emtritsitabiini puhul 72 tunni jooksul väärtuseni 53 µg•h/ml (19%) ja tenofoviiri puhul 48 tunni jooksul väärtuseni 42857 ng•h/ml (29%).

Neerukahjustusega patsientidel ei ole efavirensi farmakokineetikat uuritud. Ent kuna alla 1% efavirensi annusest eritub muutumatul kujul uriiniga, on neerukahjustuse mõju efavirensi ekspositsioonile tõenäoliselt minimaalne.

Atripla ei soovitata kasutada mõõduka või raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens < 50 ml/min) patsientidel. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel peab muutma emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili manustamisintervalli, mida ei saa teha kombinatsioonitableti kasutamisel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### *Maksakahjustus*

Maksakahjustuse ja HIV-infektsiooniga patsientidel ei ole Atripla farmakokineetikat uuritud. Kerge maksahaigusega patsientidel tuleb Atripla't kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Atripla't ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3) ja see ei ole soovitatav mõõduka maksakahjustusega patsientidele. Ühest üksikannuse uuringust selgus, et raske maksakahjustusega patsiendil (Child-Pugh-Turcotte klass C) pikenes poolväärtusaeg kaks korda, mis viitab ravimi palju suurema kuhjumise tõenäosusele. Mitme annusega uuring näitas, et kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh-Turcotte klass A), keda võrreldi kontrollrühmaga, puudus

oluline mõju efavirensi farmakokineetilistele omadustele. Seni on veel ebapiisavalt andmeid, et otsustada, kas mõõdukas või raske maksakahjustus (Child-Pugh-Turcotte klass B või C) mõjutab efavirensi farmakokineetilisi omadusi.

Emtritsitabiini farmakokineetikat ei ole uuritud erineva raskusastmega maksapuudulikkusega HBV-infektsioonita patsientidel. Üldiselt oli emtritsitabiini farmakokineetika HBV-infektsiooniga isikutel sarnane tervete patsientide ja HIV-infektsiooniga patsientide omale.

Maksakahjustuse erineva raskusastmega (defineeritud vastavalt Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikatsioonile) HIV-infektsioonita patsientidele manustati tenofoviirdisoproksiili ühekordne annus 245 mg. Tenofoviiri farmakokineetika maksakahjustusega patsientidel oluliselt ei muutunud, mis viitab sellele, et sellistel patsientidel ei ole vaja tenofoviirdisoproksiili annust korrigeerida.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

*Efavirens:* farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud efavirensi kahjulikku toimet inimesele. Korduva doosi toksilisuse uuringutes leiti makaakidel, kellele manustati  $\geq 1$  aasta vältel efavirensi, millega saavutati u 2 korda suuremaid keskmisi AUC-väärtusi kui inimestele soovitatava annuse juures, biliaarset hüperplaasiat. Manustamise lõpetamisel biliaarne hüperplaasia lakkas. Rottidel täheldati biliaarset fibroosi. Mõnedel ahvidel, kes said efavirensi  $\geq 1$  aasta vältel, täheldati krampide teket annuste juures, kus AUC-väärtused olid 4...13 korda suuremad kui inimestele soovitatava annuse puhul.

Konventsionaalsetes genotoksilisuse uuringutes ei osutunud efavirens mutageenseks või klastogeenseks. Kartsinogeensuse uuringud näitasid maksa- ja kopsukasvajate suurenenud esinemissagedust emashiirtel, aga mitte isashiirtel. Kasvajate tekemehhanism ja potentsiaalne kliiniline olulisus inimestel ei ole teada. Kartsinogeensuse uuringute tulemused olid isashiirtel ning isas- ja emasrottidel negatiivsed.

Reproduktiivtoksilisuse uuringud näitasid loote resorptsiooni suurenenud esinemissagedust rottidel. Efavirensi saanud rottidel ja küülikutel loote väärarenguid ei täheldatud. Makaakidel, kellele manustati efavirensi annuseid, mille korral plasmakontsentratsioonid olid võrdväärsed inimestel saavutatuga, leiti aga 3 lootel/vastsündinul 20-st väärarenguid. Ühel lootel leiti anentsefaalia ja unilateraalne anoftalmia koos sekundaarse keele suurenemisega, teisel lootel oli mikrooftalmia ja kolmandal suulaelõhe.

*Emtritsitabiin:* farmakoloogilise ohutuse, korduva doosi toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoxisisuse mittekliinilised konventsionaalsed uuringud emtritsitabiiniga ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

*Tenofoviirdisoproksiil:* farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud tenofoviirdisoproksiiliga ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduva doosi toksilisuse uuringutes, kus rottidele, koertele ja ahvidele manustati raviannustega sarnaseid või suuremaid annuseid, saadi tulemusi, mis võivad olla kliiniliselt kasutamisel olulised, sh selgusid muutused neerudes ja luudes, ning seerumi fosfaadi kontsentratsiooni vähenemine. Luutoksilisust diagnoositi osteomalaatsiana (ahvidel) ja luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemisena (rottidel ja koertel). Noortel täiskasvanud rottidel ja koertel esines luutoksilisust  $\geq 5$ -kordsete lastele või täiskasvanud patsientidele ettenähtud annuste juures; noortel nähtud ahvidel esines luutoksilisust ülisuurte subkutaanselt manustatud annuste juures ( $\geq 40$ -kordsed patsiendi annused). Uuringud rottide ja ahvidega osutasid sooles toimeainega seotud fosfaadi imendumise vähenemisele koos võimaliku LMT sekundaarse vähenemisega.

Genotoksilisuse uuringutest on ilmnunud positiivsed tulemused *in vitro* hiire lümfoomirakkude testis, vastuolulised tulemused ühes Ames'i testis kasutatud tüves ja nõrgalt positiivsed tulemused USD-testis primaarsetes roti hepatotsüütides. *In vivo* hiire luuüdi mikrotoomade testi tulemused olid aga negatiivsed.



Kartsinogeensuse uuringud suukaudse manustamisega rottidele ja hiirtele näitasid ainult väheseid duodenaalsete kasvajate juhte, mis esinesid hiirtel äärmiselt suure annuse puhul. Nende kasvajate teke on inimestel väga ebatõenäoline.

Reproduktiivtoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega ei näidanud mingit mõju paaritumisele, viljakusele, tiinusele või loote parameetritele. Siiski vähendas maternaalset toksilisust põhjustavates annustes tenofoviirdisoproksiil peri- ja postnataalse toksilisuse uuringutes järglaste elulemusindeksit ja kaalu.

*Emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili kombinatsioon:* Genotoksilisuse ja korduva doosi toksilisuse uuringutes kuni ühekuulisel nende kahe koostisaine kombinatsiooni manustamisel ei täheldatud toksikoloogilise toime suurenemist võrreldes toimeainete eraldi manustamise uuringutega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu*

Kroskarmelloosnaatrium

Hüproloos

Magneesiumstearaat (E572)

Mikrokristalne tselluloos (E460)

Naatrumlarüülsulfaat

*Õhuke polümeerikate*

Must raudoksiid

Punane raudoksiid

Makrogool 3350

Polüvinüülalkohol

Talk

Titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat.

### **6.4 Säilitamise tingimused**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on varustatud lastekindla polüpropüleenkorgiga ja sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti ning kuivatusainet (silikageel).

Saadaval on järgmise suurusega pakendid: kartongkarp, milles 30 õhukese polümeerikattega tabletti (1 pudelis) ja kartongkarp, milles 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelis, igas 30).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. detsember 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17. september 2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

## II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 2.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI JA KARBI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi, 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATU KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KOLBLIKKUSAEG**

Kõik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/430/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/07/430/002 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Atripila [ainult välispakendil]

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.[ainult välispakend]

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC {number}  
SN {number}  
MN {number}

[ainult välispakend]



**Ravimil on müügiluba lõppenud**

**B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Atripla 600 mg/200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid efavirens, emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Atripla ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Atripla võtmist
3. Kuidas Atripla't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Atripla't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Atripla ja milleks seda kasutatakse

**Atripla sisaldab kolme toimeainet**, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni raviks:

- Efavirens on mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor (NNRTI)
- Emtritsitabiin on nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor (NRTI)
- Tenofoviir on nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor (NtRTI)

Need toimeained, mida nimetatakse ka retroviirusvastasteks ravimiteks, sekkuvad ensüümi (pöördtranskriptaasi) töösse, mis on esineva viiruse paljunemiseks.

Atripla on ette nähtud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) **infektsiooni raviks üle 18 aasta vanustel täiskasvanutel, kes on eelnevalt saanud ravi teiste retroviirusvastaste ravimitega ning saavutanud vähemalt kolm kuu kestnud kontrolli HIV-1-infektsiooni üle. Patsientidel ei tohi olla esinenud ravivastase puudumist eelneva HIV-vastase ravi kasutamisel.**

#### 2. Mida on vaja teada enne Atripla võtmist

Atripla't ei tohi võtta

- kui te olete efavirensi, emtritsitabiini, tenofoviiri, tenofoviirdisoproksiili või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

**kui teil esineb tõsine maksahaigus.**

- **kui teil on südame elektrilise erutusjuhte häire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenedamiseks ning põhjustab teil suure riski raskete südame rütmihäirete (*torsade de pointes*) tekkeks.**
- kui mõni teie pereliige (vanemad, vanavanemad, vennad või õed) on südamehäire tõttu äkki surnud või tal on kaasasündinud südamehäire.

- kui arst on teile öelnud, et teil on elektrolüütide, näiteks kaaliumi või magneesiumi sisaldus veres kõrge või madal.
- **kui te võtate praegu mõnda järgnevalt loetletud ravimiteid (vt ka „Muud ravimid ja Atripla“):**
  - **astemisool või terfenadiin** (kasutatakse heinapalaviku või muude allergiate raviks)
  - **bepriidil** (kasutatakse südamehaiguse raviks)
  - **tsisapriid** (kasutatakse kõrvetiste raviks)
  - **elbasviir/grasopreviir** (kasutatakse C-hepatiidi raviks)
  - **tungaltera alkaloidid** (nt ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin ja metüülergonoviin) (kasutatakse migreeni ja kobarpeavalu raviks)
  - **midasolaam või triasolaam** (kasutatakse unetuse korral)
  - **pimosiid, imipramiin, amitriptüliin või klomipramiin** (kasutatakse teatud psüühikahäirete raviks)
  - **naistepuna ürt** (*Hypericum perforatum*) (taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse korral)
  - **vorikonasool** (kasutatakse seennakkuste raviks)
  - **flekainiid, metoprolool** (kasutatakse südame rütmihäirete raviks)
  - **teatavad antibiootikumid** (makroliidid, fluorokinoloonid, imidasoolid)
  - **triasooli tüüpi seenevastased ained**
  - **teatavad malaariaravimid**
  - **metadoon** (kasutatakse opiaadisõltuvuse raviks).

→ **Kui te võtate mõnda nendest ravimiteid, teavitage sellest otsusest oma arsti.** Nende ravimite võtmisel koos Atripla'ga võivad tekkida tõsised või eluohtlikud kõrvaltoimed, samuti võib see takistada nende ravimite õiget toimet.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Atripla võtmist pidage nõu oma arsti või apteekri.

- Selle ravimi võtmise ajal **võite siiski HIV-nakkust edasi anda**, kuigi efektiivne retroviirusvastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist. See ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks. Atripla kasutamise ajal võivad tekkida nakkused või muud HIV-infektsiooniga seotud haigused.
- Te peate Atripla võtmise ajal olema arstlikul jälgimisel.
- **Teavitage oma arsti sellest:**
  - **kui te võtate teisi ravimeid**, mis sisaldavad efavirensi, emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili, tenofoviiralafenamiidi, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili. Atripla't ei tohi võtta koos nimetatud ravimitega.

**kui teil on või on olnud neeruhaigus** või kui analüüsid on näidanud, et teil on probleeme neerudega. Atripla't ei soovitata kasutada mõõduka või raske neeruhaiguse korral.

Atripla võib kahjustada neerusid. Enne ravi alustamist võib arst määrata teile vereanalüüsid neerufunktsiooni hindamiseks. Arst võib neerufunktsiooni jälgimiseks lasta ka ravi ajal teie verd analüüsida.

Atripla't ei võeta tavaliselt koos teiste ravimitega, mis võivad kahjustada neerusid (vt *Muud ravimid ja Atripla*). Kui see on vältimatu, jälgib arst teie neerufunktsioone üks kord nädalas.

- **kui teil on südame elektrilise erutusjuhte häire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenedamiseks.**

- **kui teil on esinenud psüühikahäireid**, sealhulgas depressiooni või uimastite või alkoholi kuritarvitamist. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad masendus, enesetapumõtted või kummalised mõtted (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*).
- **kui teil on esinenud krampe** (krambihooge või langetõbe) või kui te saate krambivastast ravi, nt karbamasepiini, fenobarbitaali või fenütoiiniga. Kui te võtate mõnda nendest ravimitest, võib arst määrata krambivastase ravimi sisaldust teie veres veendumaks, et see ei ole Atripla võtmise ajal muutunud. Arst võib määrata teile mõne teise krambivastase ravimi.
- **kui teil on olnud maksahaigus, kaasa arvatud krooniline aktiivne hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad kombineeritud retroviirusvastast ravi, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksatüsistuste tekkeks. Arst võib teile teha vereanalüüsid maksatalitluse hindamiseks või määrata teile teise ravimi. **Kui teil on tõsine maksahaigus, siis ärge Atripla't võtke** (vt lõik 2 eespool, *Ärge võtke Atripla't*).

Kui teil esineb B-hepatiidi infektsioon, valib arst teile hoolikalt ravimiskeemi. Atripla kaks toimeainet, tenofoviirdisoproksiil ja emtritsitaabiin, on mõningase B-hepatiidi viiruse vastase toimega, kuid emtritsitaabiini kasutamine B-hepatiidi infektsiooni ravis ei ole heaks kiidetud. Pärast Atripla-ravi katkestamist võivad teie hepatiidisümptomid ägeneda. Sel juhul määrab arst teile regulaarsete intervallidega vereanalüüse, et teie maksa talitlust kontrollida (vt lõik 3, *Kui lõpetate Atripla võtmise*).

- olenemata varasemast maksahaigusest võib arst otsustada teha teile regulaarseid vereanalüüse, et kontrollida teie maksa talitlust.
- **kui olete üle 65 aasta vanune.** Atripla't ei ole uuritud piisaval arvil üle 65-aastastel patsientidel. Kui olete üle 65 aasta vanune ja teile on välja kirjutatud Atripla, jälgib arst teid hoolikalt.
- **Pärast Atripla võtmise alustamist tuleb tähelepanu pöörata järgnevale:**
  - **pearinglus, unehäired, uimasus, keskendumisraskused või ebatavalised unenäod.** Need kõrvaltoimed võivad tekkida esimese 1..2 ravipäeva jooksul ning taanduvad enamasti esimese 2...4 nädalaga.
  - **nahalööbe nähud.** Atripla võib põhjustada nahalööbeid. Kui teil tekivad tõsise nahalööbe nähud villide või palavikuga, lõpetage Atripla võtmine ja teavitage sellest kohe oma arsti. Kui teil on lööve tekkinud mõne teise NNRTI võtmise ajal, võib teil olla suurem risk lööbe tekkeks Atripla võtmisel.
  - **põletiku või nakkuse nähud.** Mõnedel kaugelarenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida varasematest nakkustest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda nakkustega, mis on olnud olemas ilma avaldunud sümptomiteta. Kui te märkate nakkuse sümptomeid, palun öelge seda kohe oma arstile.

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV-infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihaskõrvaltoimed, käte ja jalgade algav ning kehatahtsuse poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

- **luuprobleemid.** Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumisraskused. Kui te märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

Luuprobleemid (väljenduvad püsiva või tugevneva luuvaluna ja mõnikord tekivad luumurrud) võivad samuti esineda neerutorukeste rakkude kahjustuste tõttu (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*). Rääkige oma arstile, kui teil on luuvalu või luumurrud.

Tenofoviirdisoproksiil (Atripla komponent) võib põhjustada ka luumassi kadu. Kokkuvõttes on tenofoviirdisoproksiili mõju pikaajalisele luutervisele ja luumurdude riskile täiskasvanud patsientidel ebaselge. Teatage oma arstile, kui teate, et te võtate osteoporoosi. Osteoporoosiga patsientidel on suurem luumurdude risk.

### Lapsed ja noorukid

- **Ärge andke Atripla't lastele ja noorukitele**, kes on kuni 18 aasta vanused. Atripla kasutamist lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

### Muud ravimid ja Atripla

**Te ei tohi Atripla't võtta koos teatud ravimitega.** Need on loetletud lõigus *Ärge võtke Atripla't* lõigu 2 alguses. Nendeks on mõned tavalised ravimid ja mõned taimsed preparaadid (sh naistepuna ürt), mis võivad põhjustada tõsiseid koostoimeid.

**Teatage oma arstile** või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Atripla't ei tohi võtta koos teiste ravimitega, mis sisaldavad efavirensi (välja arvatud, kui arst on seda soovitanud), emtritsitabiini, tenofoviirdisoproksiili, tenofoviiralafenamiidi, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili.

**Öelge oma arstile**, kui võtate teisi ravimeid, mis võivad kahjustada teie neerusid. Sellisteks ravimiteks on:

- aminoglükosiidid, eritavaltsükliin (bakteriaalsete infektsioonide raviks)
- foskarnet, gantsikloviir, tsidofoviir (viirusinfektsioonide raviks)
- amfoteriitsiin B, pentamidiin (seennakkuste raviks)
- interlooniin-1 (vähi raviks)
- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVRid, luu- või lihasvalu leevendamiseks)

Atripla võib olla koostoimeid teiste ravimitega, sealhulgas taimsete ravimitega nagu hõlmikpuu ekstraktid. Selle tagajärjel võib muutuda Atripla või teiste ravimite sisaldus teie veres. See võib põhjustada ravimite õige toime kadumist või võimalike kõrvaltoimete süvenemist. Mõningatel juhtudel võib arst korrigeerida teie annust või määrata ravimi sisaldust veres. **Tähtis on arsti või apteekrit teavitada sellest, kui te võtate mõnda järgnevalt loetletud ravimit.**

- **Didanosiiini sisaldavad ravimid (HIV-infektsiooni raviks).** Kasutades Atripla't koos teiste viirusvastaste ravimitega, mis sisaldavad didanosiiini, võib didanosiiini sisaldus veres suurenedada ja CD4 rakkude arv väheneda. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiiini sisaldavate ravimite koosmanustamisel täheldati harva kõhunäärme põletikku ja laktatsidoosi (piimhappe liiasus veres), mis mõnedel juhtudel põhjustas surma. Teie arst kaalub hoolikalt, kas ravida teid tenofoviiri ja didanosiiini kombinatsiooniga.

- **Teised HIV-infektsiooni ravimid.** Järgnevad proteaasi inhibiitorid: darunaviir, indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, ritonaviir või ritonaviiriga potentseeritud atazanaviir või sakvinaaviir. Arst võib kaaluda mõne muu ravimi määramist või proteaasi inhibiitorite annuse muutmist. Teavitage ka oma arsti, kas te manustate maraviroc'i.
- **C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks kasutatavad ravimid:** elbasviir/grasopreviir, glekapreviir/pibrentasviir, sofosbuviir/velpatasviir, sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir.
- **Ravimid, mida kasutatakse lipiidide (rasvade) sisalduse langetamiseks teie veres (nimetatakse ka statiinideks).** Atorvastatiin, pravastatiin, simvastatiin. Atripla võib vähendada statiinide sisaldust teie veres. Arst kontrollib teie kolesteroolitaset ning kaalub vajadusel statiini annuse muutmist.
- **Krambivastased ravimid (antikonvulsandid).** Karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal. Atripla võib vähendada krambivastase ravimi sisaldust teie veres. Karbamasepiini toimel võib väheneda efavirensi (üks Atripla toimeainetest) sisaldus teie veres. Arst võib kaaluda erineva krambivastase ravimi määramist.
- **Bakteriaalsete infektsioonide ravimid,** sh tuberkuloos ja AIDSiga seotud *Mycobacterium avium* kompleks. Klaritromütsiin, rifabutiin, rifampitsiin. Arst võib kaaluda annuse muutmist või mõne teise antibiootikumi kasutamist. Lisaks võib arst kaaluda efavirensi manustamise manustamist HIV-infektsiooni raviks.
- **Seennakkuste ravimid (seentevastased ravimid).** Itrakonasool või posakonasool. Atripla võib vähendada itrakonasooli või posakonasooli sisaldust teie veres. Arst võib kaaluda erineva seenevastase ravimi kasutamist.
- **Malaariaravimid:** atovakuoon/proguaniil või arteemeeter/lumefantriin. Atripla võib vähendada atovakuooni/proguaniili või arteemeetri/lumefantriini taset teie veres.
- **Hormonaalne rasestumisvastane vahend, nt antieegipäine süstitav kontratseptiiv (nt Depo-Provera) või rasestumisvastane implantaat (nt Implanon).** Peate kasutama ka usaldusväärset kontratseptsiooni barjäärimeetodit (nt lõik, Rasedus ja imetamine). Atripla võib vähendada hormonaalse kontratseptiivi toimet. Atripla komponendiks olevat efavirensi manustanud naistel on esinenud rasestumisvastase implantaadi kasutamise ajal rasedusi; kuigi pole kinnitatud, et efavirens võiks põhjustada rasestumisvastase vahendi puudulikku toimimist.
- **Sertraliin,** depressiooniravim, kuna arst võib muuta sertraliini annust.
- **Bupropioon,** depressiooniravim või suitsetamise mahajätmist toetav ravim, sest arstil võib osutada vajalikuks teie bupropioonannust muuta.
- **Diltiaseem ja sarnased ravimid (nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks).** Atripla-ravi alustamisel võib arst korrigeerida kaltsiumikanali blokaatori annust.
- **Ravimid, mida kasutatakse organtransplantaatide äratõukamise vältimiseks (nimetatakse ka immunosupressantideks),** nt tsüklosporiin, siroliimus või takroliimus. Kui te alustate või lõpetate Atripla võtmise, järgib teie arst tähelepanelikult immunosupressandi plasmatasemeid ja võib selle annust kohandada.
- **Varfariin või atsenokumarool** (ravimid, mida kasutatakse vere hüübimise vähendamiseks): arst peab teile määratud varfariini või atsenokumarooli annust kohandama.
- **Hölmikite ekstraktid** (taimne ravim).
- **Metanool,** valu ja palaviku raviks kasutatav ravim.

### Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

**Atripla-ravi ajal ja 12 nädala jooksul pärast ravi ei tohi naised rasestuda.** Arst võib teha teile rasedustesti, veendumaks enne Atripla-ravi alustamist, et te ei ole rase.

**Kui te võite Atripla-ravi ajal rasestuda,** peate kasutama usaldusväärset barjäärimeetodit (nt kondoomi) koos muu rasestumisvastase meetodiga, nagu suukaudsed tabletid või muud hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (nt implantaadid, süstid). Efavirens (üks Atripla toimeainetest) võib püsida teie veres teatud aja jooksul pärast ravi lõpetamist. Seetõttu peate jätkama eespool kirjeldatud rasestumisvastaste vahendite kasutamist 12 nädala jooksul pärast Atripla võtmise lõpetamist.

**Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui te olete rase või planeerite rasedust.** Kui te olete rase, tohite Atripla't võtta ainult juhul, kui teie ja teie arst otsustate, et see on hädavajalik.

Tõsiseid vääringuid on täheldatud loodetel loomkatsetes ja raseduse ajal efavirensi saanud naiste vastsündinutel.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu arsti või apteekriga.

Kui te olete raseduse ajal kasutanud Atripla'i, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV i eest üles kõrvaltoimete riski.

**Ärge toitke Atripla-ravi ajal last rinnaga.** Nii HIV kui Atripla koostisained võivad rinnapiima kaudu lapsele üle kanduda ja põhjustada tõsist kahjustust.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

**Atripla võib põhjustada pearinglust, keskendumishäireid ja uimasust.** Nümetatud nähtude ilmnemisel ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega.

### **Atripla sisaldab naatriumit**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses. See sisaldab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

## **3. Kuidas Atripla't võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Soovitav annus on:**

Üks tablett päevas suukaudselt. Atripla't tuleb võtta tühja kõhuga (üks tund enne või 2 tundi pärast sööki), soovitatavalt vahetult enne magamaminekut. See võib muuta mõned kõrvaltoimed (nt pearinglus, uimasus) vähem kasivaks. Neelake Atripla alla tervelt koos veega.

Atripla't tuleb võtta iga päev.

\*Kui arst otsustab lõpetada ühe Atripla koostisaine kasutamise, võite saada efavirensi, emtritsitabiini ja/või tenofoviirilise proksiili eraldi või koos teiste ravimitega HIV-infektsiooni raviks.

### **Kui te võtate Atripla't rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate kogemata liiga palju Atripla tablette, võib teil olla suurem tõenäosus selle ravimi võimalike kõrvaltoimete (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*) tekkimiseks. Pöörduge nõu küsimiseks oma arsti poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke tablettide pudel endaga kaasa, siis on teil lihtsam selgitada, mida te võtsite.

### **Kui te unustate Atripla't võtta**

On tähtis, et te ei jätaks ühtegi Atripla annust võtmata.

**Kui Atripla annus jääb vahele ja ravimi võtmise tavapärasest ajast on möödunud 12 või vähem tundi,** võtke see niipea kui võimalik ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel ettenähtud ajal.

**Juhul, kui järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu saabunud (selleni on jäänud alla 12 tunni), jätke vahelejäänud annus võtmata. Oodake ja võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.**

**Kui te oksendasite tabletti välja (1 tunni jooksul pärast Atripla võtmist), siis võtke teine tablett. Ärge oodake järgmise annuse võtmise ajani. Kui oksendasite rohkem kui 1 tund pärast Atripla võtmist, ei ole vaja teist tabletti võtta.**

#### **Kui te lõpetate Atripla võtmise**

**Ärge lõpetage Atripla võtmist ilma arstiga nõu pidamata.** Atripla-ravi lõpetamine võib tõsiselt mõjutada teie reageerimist edaspidisele ravile. Kui te olete Atripla-ravi lõpetanud, pidage arstiga nõu enne, kui alustate uuesti Atripla tablettide võtmist. Kui teil on probleeme või kui teie annus vajab korrigeerimist, võib arst määrata teile Atripla toimeained eraldi preparaadidena.

**Kui Atripla tablettide varu hakkab otsa lõppema, küsige arstilt retsept ja ostke ravimit apteegist juurde. See on väga tähtis, sest kui ravi isegi lühiajaliselt lõpetada, võib viiruse hulk nakatunud suurenema. Seejärel on viirust raskem ravida.**

**Kui teil on HIV-infektsioon ja B-hepatiit, on eriti oluline mitte lõpetada Atripla ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata.** Mõnedel patsientidel on pärast emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili (kaks kolmest Atripla toimeainest) võtmise lõpetamist ilmnunud halvenenud vereanalüüsinäitajad või sümptomid, mis osutavad hepatiidi ägenemisele. Atripla ravi lõpetamise korral võib arst soovitada teil taas alustada hepatiit-B ravi. Te võite vajada maksatalitluse kontrollimiseks vereanalüüsi 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidele pole ravi peatamine soovitatav, kuna see võib viia hepatiidi ägenemiseni ning võib olla eluohtlik.

→ Teatage oma arstile otsekohe uutest või ebatavalisest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te tavaliselt seostate B-hepatiidi infektsiooniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

#### **Võimalikud tõsised kõrvaltoimed – rääkige neist kohe oma arstile**

- **laktatsidoos** (piimhappe liig veres) on **harv** (võib esineda 1 patsiendil 1000-st), aga tõsine kõrvaltoime, mis võib olla eluohtlik. Järgmised kõrvalnähud võivad olla laktatsidoosi nähud:
  - sügav ja kiire hingamine
  - uimasus
  - iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu.

→ **Kui kahtlustate endal laktatsidoosi, võtke viivitamata ühendust oma arstiga.**



## Muud võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Järgmised kõrvaltoimed võivad esineda **aeg-ajalt** (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus), mis võib põhjustada tõsiseid nahareaktsioone (Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem; vt lõik 2)
- näo, huulte, keele või kõri paistetus
- vihane käitumine, enesetapumõtted, veidrased mõtted, paranoia, võimetus selgelt mõelda, meeleolumuutused, nägemis- või kuulmishallutsinatsioonid, enesetapukatsed, isiksusemuutus (psühhosis), katatoonia (seisund, mille puhul patsient jääb mõneks ajaks liikumatuks ja sõnatuks)
- kõhunäärmepõletikust põhjustatud kõhuvalu
- unustamine, segasus, krambihood, seosetu kõne, värisemine
- maksapõletikust põhjustatud naha või silmade kollasus, sügelemine või valu alakõhus
- neerutorukeste kahjustused.

Lisaks ülaltoodutele kuuluvad psühhiaatriliste kõrvaltoimete alla luulud (eksiarvamused) ja neuroos. Mõned patsiendid on sooritanud enesetapu. Need probleemid esinevad sagedamini patsientide puhul, kellel on eelnevalt esinenud psüühikahäireid. Alati teavitage oma arsti kohe nende sümptomite ilmnemisest.

Maksaga seotud kõrvaltoimed: kui olete ühtlasi nakatunud B-hepatiidi viirusega, võib teie hepatiit pärast ravi lõppemist süveneda (vt lõik 3).

Järgmised kõrvaltoimed on **harvad** (need võivad esineda kuni 1 patsiendil 1000-st):

- maksapuudulikkus, mis mõningatel juhtudel võib põhjustada surma või viia maksa siirdamiseni. Enamik juhte esines eelneva maksahaigusega patsientidel, aga mõnel juhul ka ilma eelneva maksahaigusega patsientidel
- neerupõletik, rohke uriinieritus ja janu
- neeruprobleemidest, sh neerupuudulikkusest põhjustatud seljavalu. Teie arst võib teha vereanalüüsi, et kontrollida neerude talitlust
- luude pehmenemine (koos luumurdudega ning mõnikord luumurruga), mis võib tekkida neerutorukeste rakkude kahjustuse tagajärjel
- maksa rasvumine.

→ Kui teil on tunne, et teil võib esineda mõni nendest tõsistest kõrvaltoimetest, rääkige oma arstiga.

## Kõige sagedamad kõrvaltoimed

Järgnevad kõrvaltoimed on **väga sagedad** (võivad esineda rohkem kui 1 patsiendil 10-st)

- peapööritus, peavalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
- lööbed (sh punased täpid või laigud, mõnikord koos villide ja naha paistetusega), mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone
- nõrkustunne.

*Analüüsid võivad samuti näidata:*

- fosfaatide taseme langust veres
- kreatiini kinaasi suurenenud taset veres, mis võib põhjustada lihasvalu ja nõrkust.

## Muud võimalikud kõrvaltoimed

Järgmised kõrvaltoimed on **sagedad** (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10-st):

- allergilised reaktsioonid
- koordinatsiooni- ja tasakaalu häired
- mure- või masendustunne
- unehäired, ebatavalised unenäod, keskendumisraskused, uimasus
- valu, kõhuvalu
- seedehäired, mis tekitavad söömisjärgset ebamugavustunnet, puhitustunnet, kõhugaase
- isupuudus
- väsimus
- sügelemine
- nahavärvuse muutused, sh naha tumenemine laiguti, mis sageli algab kätelt ja jalataladelt

*Analüüsid võivad samuti näidata:*

- valgete vereliblede vähesus (valgete vereliblede vähesus võib muuta teid hakkastele vastuvõtlikumaks)
- maksa ja kõhunäärme talitluse häireid
- suurenenud rasvhapete (triglütseriidid), bilirubiini või suhkru tasemeid veres.

Järgmised kõrvaltoimed esinevad **aeg-ajalt** (võivad esineda kuni 1 patsiendil 100-st):

- lihaskoe lagunemine, lihasvalu või -nõrkus
- aneemia (punaste vereliblede vähesus)
- pöörlemis- või kaldumistunne (vertiigo); vilinamine või muu püsiv müra kõrvus
- ähmane nägemine
- külmavärinad
- rindade suurenemine meestel
- vähenenud seksuaaltung
- kuumahood
- suukuivus
- suurenenud isu.

*Analüüsid võivad samuti näidata:*

- kaaliumi taseme langust veres
- kreatiniini taseme tõusu veres
- valku uriinis
- vere kolesteroolitaseme tõusu

Lihaskoe lagunemine, luude pehmenemine (kaasnevad luuvalud ning mõnikord esinevad luumurrud), lihasvalu, lihasnõrkus ja vähenenud kaaliumi või fosfaatide tase veres võib esineda neerutorukeste raskete kahjustuste tõttu.

Järgmised kõrvaltoimed on **harvad** (need võivad esineda 1 patsiendil 1000-st)

- sügelev nahalööve kokkupuutel päikesevalgusega.

## Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise

teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Atriplat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil ja karbil pärast {EXP}. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Atripla sisaldab

- Toimeained on efavirens, emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil. Atripla õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg efavirensi, 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina).
- Abiained (tableti sisu) on kroskarmelloosnaatrium, hüproloos, magneesiumstreaat, mikrokristalne tselluloos, naatriumlaauriülsulfaat. Vt lõik 2. Atripla sisaldab naatriumit.
- Abiained (tableti kate) on must raudoksiid, punane raudoksiid, makrogool 3350, polü(vinüülalkohol), talk, titaandioksiid.

### Kuidas Atripla välja näeb ja pakendi sisu

Atripla õhukese polümeerikattega tabletid on reosad kapslikujulised tabletid, mille ühele küljele on pressitud number "123" ja mille teine külg on sile. Pudelis on 30 Atripla tabletti (koos silikageeli kotikesega, mis tuleb jätta tablettide kaitsemiseks pudelisse). Silikageel (kuivatusaine) sisaldub eraldi kotikeses ja seda ei tohi alla neelata.

Saadaval on järgmise suurusega pakendid: kartongkarp 30 õhukese polümeerikattega tabletiga 1 pudelis ja kartongkarp 90 õhukese polümeerikattega tabletiga 3 pudelis, igas 30. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:  
Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

Tootja:  
Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 08

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

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

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

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Ravimil on müügiluba lõppenud**