

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg kalvopäällysteinen tabletti

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg efavirensia, 200 mg emtrisitabiinia ja tenofoviiri-disoproksiilifumaraattia, joka vastaa 245 mg tenofoviiridisoproksiilia.

Apuaine(et):

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mmol (23,6 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaaleanpunainen, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painanteena merkintä ”123” ja toisella puolella ei mitään merkintöjä.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Atripla on kiinteä yhdistelmävalmiste, joka sisältää efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiri-disoproksiilifumaraattia. Se on tarkoitettu HIV-1-infektion eli tyypin 1 immuunikatoviruksen aiheuttaman infektion hoitoon aikuisilla, joilla on saavutettu virologinen vaste (HIV-1 RNA-arvot < 50 kopiota/ml) potilaan nykyisellä retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidolla ja vaste on säilynyt vähintään kolmen kuukauden ajan. Potilaan hoito ei ole saanut virologisesti epäonnistua minkään aiemman retroviruslääkityksen aikana. Lisäksi on oltava tiedossa, että potilaalla ei ole ollut ennen ensimmäisen retroviruslääkityksen aloittamista sellaisia viruskantoja, joiden sisältämät mutaatiot aiheuttaisivat merkitsevää resistenssiä jollekin Atriplan kolmesta vaikuttavasta aineesta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Atripla-hoidon edut on ensisijaisesti osoitettu 24 viikon tiedoilla yhdestä kliinisestä tutkimuksesta, jossa aiemmalla retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidolla stabiilin virologisen vasteen saavuttaneet potilaat siirtyivät Atripla-hoitoon (ks. kohta 5.1). Tällä hetkellä ei ole kliinisiin tutkimuksiin perustuvaa tietoa Atriplan käytöstä potilaille, jotka eivät ole saaneet aiempia hoitoja tai jotka ovat saaneet lukuisia aiempia hoitoja.

Atriplan ja muiden retroviruslääkitysten yhdistelmähoidon eduista ei ole näyttöä.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin pitäisi aloittaa hoito.

*Annostus*

*Aikuiset:* suositeltava Atripla-annos on yksi tabletti suun kautta kerran vuorokaudessa.

*Antotapa*

On suositeltavaa, että Atripla niellään kokonaisena veden kera.

On suositeltavaa, että Atripla otetaan tyhjään mahaan, sillä ruoka voi suurentaa efavirensialtistusta ja johtaa mahdollisesti haittavaikutusten lisääntymiseen (ks. Kohdat 4.4 ja 4.8). On suositeltavaa ottaa lääke nukkumaanmenon yhteydessä, sillä tämä parantaa efavirensihoidon siedettävyyttä hermostoon kohdistuvien haittavaikutusten suhteen (ks. kohta 4.8).

Kun Atripla otetaan tyhjään mahaan, tenofoviirialtistus on todennäköisesti noin 35% pienempi kuin siinä tapauksessa, että pelkkä tenofoviiridisoproksiilifumaraatti otetaan ruoan kanssa. (ks. kohta 5.2). Potilailla, joilla on saavutettu virologinen hoitovaste, altistuksen pienemisellä tässä määrin ei todennäköisesti ole juurikaan kliinistä merkitystä (ks. kohta 5.1). Farmakokineettisen altistuksen pienenemisen kliinisistä seurauksista saadaan tulevaisuudessa lisää tietoa.

*Lapset ja nuoret:* Atriplan käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

*Iäkkäät potilaat:* Atriplan vaikuttavilla aineilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden iäkkäiden potilaiden määrä on niin pieni, ettei näiden tietojen perusteella voida selvittää, reagoivatko iäkkäät potilaat hoitoon eri tavoin kuin nuoremmat. Varovaisuutta on noudatettava, kun Atriplaa määrätään iäkkäille potilaille. On myös otettava huomioon, että maksa- tai munuaistoiminnan heikentyminen on näillä potilailla tavallista yleisempää.

*Annosmuutokset:* jos Atriplaa käytetään samanaikaisesti rifampisiin kanssa, on suositeltavaa suurentaa efavirensiannosta 200 milligrammalla vuorokaudessa (yhteensä 800 mg/vrk) (ks. kohta 4.5).

*Munuaisten vajaatoiminta:* Atriplaa ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min). Potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin annosväliä on muutettava, mikä ei onnistu yhdistelmätabletteja käytettäessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

*Maksan vajaatoiminta:* Atriplan farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla. Potilaat, joilla on lievä tai keskivaikea maksasairaus (Child–Pugh-luokka A tai B), voivat käyttää normaalia Atripla-suositusannosta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Potilaita on seurattava huolellisesti haittavaikutusten varalta, etenkin efavirensiin liittyvien hermosto-oireiden varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Jos HIV-positiivinen potilas, jolla on myös hepatiitti B -virusinfektio (HBV-infektio), lopettaa Atriplahoidon, häntä on seurattava tarkoin hepatiitin pahenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

On tärkeää ottaa Atripla säännöllisesti, jotta lääke ei unohtuisi. Potilaille tulee kertoa, että jos Atripla-annos unohtuu, se tulee ottaa välittömästi unohduksen huomaamisen jälkeen. Jos seuraavaan annokseen on kuitenkin aikaa alle 12 tuntia, unohtunutta annosta ei oteta, vaan seuraava annos otetaan tavanomaiseen aikaan.

Tapauksissa, joissa jonkin Atripla-valmisteen vaikuttavan aineen käyttö tulee lopettaa tai annosmuutokset ovat tarpeen, efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia voidaan käyttää erillisinä valmisteina. Ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Jos Atripla-hoito lopetetaan, efavirensin pitkä puoliintumisaika (ks. kohta 5.2) ja tenofoviirin ja emtrisitabiinin pitkät puoliintumisajat solun sisällä tulee ottaa huomioon. Näissä arvoissa esiintyvän yksilöllisen vaihtelun vuoksi ja resistenssin kehittymisriskin vuoksi tällöin on tutustuttava HIV-infektion hoitosuosituksiin ja otettava huomioon myös hoidon lopettamiseen johtaneet syyt.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille.

Atriplaa ei pidä käyttää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 5.2).

Atriplaa ei tule käyttää samanaikaisesti terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, midatsolaamin, triatso-laamin, pimotsidin, bepridiilin eikä torajyväalkaloidien (kuten ergotamiinin, dihydroergotamiinin, ergonoviinin tai metyyliergonoviinin) kanssa, sillä efavirensi saattaa estää kilpailevasti CYP3A4-välitteistä metaboliaa ja voi aiheuttaa vakavia ja/tai henkeä uhkaavia haittavaikutuksia (esim. sydämen rytmihäiriöitä, pitkäaikaista sedaatiota tai hengityslamaa) (ks. kohta 4.5).

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää Atripla-hoidon aikana, sillä efavirensin pitoisuudet plasmassa voivat pienentyä ja efavirensin kliiniset vaikutukset heikentyä (ks. kohta 4.5).

Efavirensi vähentää merkittävästi plasman vorikonatsolipitoisuuksia, ja vorikonatsoli taas suurentaa merkittävässä määrin plasman efavirensipitoisuuksia. Atripla on kiinteä yhdistelmävalmiste, jonka efavirensiannosta ei voida muuttaa. Näin ollen vorikonatsolia ja Atriplaa ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

*Yleistä:* Atripla on kiinteä yhdistelmävalmiste, joten sitä ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden samoja vaikuttavia aineita (efavirensia, emtrisitabiinia tai tenofoviiridisoproksiilifumaraattia) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa. Emtrisitabiini muistuttaa muita sytidiini johdoksia kuten lamivudiinia, joten Atriplaa ei pidä käyttää samanaikaisesti myöskään näiden lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

**Maitohappoasidoosi:** nukleosidianalogien käytön yhteydessä on ilmoitettu maitohappoasidoosia, johon on yleensä liittynyt maksan steatoosia. Varhaisvaiheen oireita (oireinen hyperlaktatemia) ovat hyvänlaatuiset ruoansulatuskanavan oireet (pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu), epäspesifinen huonovointisuus, ruokahaluttomuus, painon lasku, hengitysoireet (nopea ja/tai syvä hengitys) tai neurologiset oireet (myös motorinen heikkous). Maitohappoasidoosin aiheuttama kuolleisuus on suuri, ja sen yhteydessä voi esiintyä haimatulehdusta, maksan vajaatoimintaa tai munuaisten vajaatoimintaa. Maitohappoasidoosi kehittyi yleensä muutaman tai usean kuukauden hoidon jälkeen.

Nukleosidianalogihoito tulee lopettaa, jos potilaalla on oireinen hyperlaktatemia ja metabolinen/maitohappoasidoosi, etenevä hepatomegalia tai jos hänen aminotransferaasiarvonsa suurenevät nopeasti.

Varovaisuutta on noudatettava, jos nukleosidianalogeja annetaan potilaille (etenkin lihaville naisille), joilla on hepatomegalia, hepatiitti tai muita tunnettuja maksasairauksien ja maksasteatoosin riskitekijöitä (koskee myös tiettyjen lääkkeiden tai alkoholin käyttöä). Riski voi olla erityisen suuri, jos potilaalla on myös hepatiitti C -infektio tai hän saa alfainterferoni- ja ribaviirihoitoa.

Riskipotilaiden tilannetta on seurattava tarkoin.

*Opportunistiset infektiot:* Atripla-hoitoa tai jotakin muuta retroviruslääkitystä käyttävillä potilailla voi edelleen esiintyä opportunistisia infektoita tai muita HIV-infektion komplikaatioita, joten heidän tulee olla HIV-infektion liitännäissairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin huolellisessa kliinisessä seurannassa.

*HIV-tartunnat:* potilaille on kerrottava, että retroviruslääkitysten kuten Atriplan ei ole osoitettu estävän HI-viruksen tarttumista muihin joko seksuaalisen kanssakäymisen tai kontaminoituneen veren välityksellä. Asianmukaisia varotoimia on noudatettava edelleen.

*Maksasairaudet:* Atriplan farmakokinetiikkaa koskevia tietoja ja sen turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu potilailla, joilla on merkittäviä maksasairauksia (ks. kohta 5.2). Atripla on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Efavirensi metaboloituu

pääasiassa sytokromi P450-järjestelmän (CYP450-järjestelmän) välityksellä, joten varovaisuutta on noudatettava, kun Atriplaa annetaan potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksasairaus. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti efavirentsin haittavaikutusten, etenkin hermosto-oireiden varalta. Maksasairautta on arvioitava laboratoriotestien avulla säännöllisin väliajoin (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla on entuudestaan maksan toimintahäiriö (kuten krooninen aktiivinen hepatiitti), esiintyy tavallista useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon aikana. Heitä tulee seurata tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos saadaan näyttöä maksasairauden pahenemisesta tai seerumin transaminaasiarvot pysyvät jatkuvasti yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruisina, Atripla-hoidon jatkamisen etuja on punnittava suhteessa merkitsevän maksatoksisuuden mahdollisiin riskeihin. Tällaisilla potilailla on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista (ks. kohta 4.8).

Maksaentsyymiarvojen seuranta on suositeltavaa myös siinä tapauksessa, että potilas käyttää jotakin muuta lääkevalmistetta, jonka käyttöön voi liittyä maksatoksisuutta.

*Potilaat, joilla on sekä HIV että hepatiitti B tai C -infektio (HBV tai HCV):* vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on tavallista suurempi, jos potilaalla on krooninen B- tai C-hepatiitti ja hän saa retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa.

Lääkärien tulee tutustua ajankohtaisiin hoitosuosituksiin, joissa käsitellään HIV-infektion optimaalista hoitoa potilailla, joilla on myös HBV-infektio.

Jos potilas saa samanaikaisesti viruslääkitystä B- tai C-hepatiittiin, ks. myös näiden lääkevalmisteiden asiaankuuluvat valmisteyhteenvedot.

Atriplan turvallisuutta ja tehokkuutta kroonisen B-hepatiitin hoidossa ei ole tutkittu. Farmakodynamiikkatutkimuksissa on todettu, että emtrisitabiini ja tenofoviiri tehoavat HBV-infektioon sekä yhdessä että erikseen käytettyinä (ks. kohta 5.1). Rajallinen kliininen kokemus viittaa siihen, että emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatti tehoavat myös hepatiitti B -virukseen, kun niitä käytetään retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidossa HIV-infektion hoitoon. HIV-positiivisilla potilailla, joilla on myös HBV-infektio, saattaa esiintyä hepatiitin pahenemista tenofoviiridisoproksiilifumaraattihoidon lopettamisen jälkeen. Hepatiitin on havaittu pahentuneen emtrisitabiinihoidon lopettamisen jälkeen B-hepatiitti-potilailla, joilla ei ollut HIV-infektiota. Tämä on ilmennyt lähinnä seerumin ALAT-arvojen suurenemisena ja HBV:n DNA:n ilmaantumisenä uudelleen vereen. Joillekin potilaille kehittyi HBV:n uudelleenaktivoitumisen yhteydessä vaikeampi maksasairaus, kuten dekompensoitilanne ja maksan vajaatoiminta. HIV-positiivisia potilaita, joilla on myös HBV-infektio, tulee seurata tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriotestein vähintään neljän kuukauden ajan Atripla-hoidon lopettamisen jälkeen. Nykytiedot eivät riitä sen arvioimiseen, voidaanko hoidon lopettamisen yhteydessä ilmenevään hepatiitin pahenemiseen vaikuttaa aloittamalla tenofoviiridisoproksiilifumaraatti- tai emtrisitabiinihoito uudelleen.

*Psyykkiset oireet:* efavirentsihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu psyyken kohdistuneita haittavaikutuksia. Näiden vakavien psyykkisten haittojen riski on nähtävästi tavallista suurempi, jos potilaalla on anamneesissa psyyken häiriöitä. Etenkin vaikea masennus on yleisempää potilailla, joilla on anamneesissa masennusta. Myös lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu vaikeaa masennusta, itsemurhia, harhaluuloja ja psykoosin kaltaista käytöstä. Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos heille kehittyy esimerkiksi vaikea masennus, itsemurha-ajatuksia tai psykoosi. Tällöin lääkärin tulee arvioida, ovatko oireet mahdollisesti yhteydessä efavirentsin käyttöön, ja selvittää tarvittaessa, ovatko hoidon jatkamiseen liittyvät riskit suuremmat kuin hoidosta saatavat hyödyt (ks. kohta 4.8).

*Hermosto-oireet:* potilailla, jotka saivat kliinisissä tutkimuksissa efavirentsiä 600 mg annoksena, ilmoitettiin usein esimerkiksi huimauksen, unettomuuden, unisuuden, keskittymisvaikeuksien ja poikkeavien unien kaltaisia haittavaikutuksia. Huimausta havaittiin myös emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Emtrisitabiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin päänsärkyä (ks. kohta 4.8). Efavirentsiin liittyvät hermosto-oireet

alkavat yleensä hoidon ensimmäisenä tai toisena päivänä ja lievittyvät yleensä 2–4 viikon hoidon jälkeen. Potilaille tulee kertoa, että jos näitä yleisiä oireita ilmenee, ne todennäköisesti helpottuvat, kun hoitoa jatketaan. Ne eivät myöskään ennakoivat harvinaisempien psyykkisten oireiden kehittymistä.

*Kouristuskohtaukset:* efavirentsihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu kouristuskohtauksia, yleensä henkilöillä, joilla on ollut anamneesissa kouristuskohtauksia. Jos potilas käyttää samanaikaisesti lähinnä maksan kautta metaboloituvia epilepsialääkkeitä kuten fenytoiinia, karbamatsepiinia tai fenobarbitaalia, plasman lääkepitoisuuksien säännöllinen seuranta voi olla tarpeen. Eräissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa todettiin, että karbamatsepiinin ja efavirentsin samanaikainen käyttö pienensi plasman karbamatsepiinipitoisuuksia (ks. kohta 4.5). Varovaisuutta on aina noudatettava, jos potilaalla on anamneesissa kouristuskohtauksia.

*Munuaisten vajaatoiminta:* Atriplaa ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin annoksia on muutettava, mikä ei onnistu yhdistelmätabletteja käytettäessä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Atriplan käyttöä tulee välttää, jos potilas käyttää samanaikaisesti tai on äskettäin käyttänyt jotakin munuaistoksista lääkevalmistetta. Jos Atriplan käyttö samanaikaisesti munuaistoksisten aineiden kanssa (esim. aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarneetti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri, interleukiini 2) on välttämätöntä, munuaistoimintaa on seurattava viikoittain (ks. kohta 4.5).

Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kliinisen käytön yhteydessä on ilmoitettu munuaisten vajaatoimintaa, munuaisten toiminnan heikkenemistä, kreatiniiniarvon suurenemista, hypofosfatemiaa ja proksimaalisten munuaistubulusten vaurioita (myös Fanconin oireyhtymää) (ks. kohta 4.8).

On suositeltavaa selvittää kaikkien potilaiden kreatiniinipuhdistuma ennen Atripla-hoitoa sekä seurata munuaistoimintaa (kreatiniinipuhdistuma ja seerumin fosfaattiarvot) neljän viikon välein ensimmäisen hoitovuoden ajan ja kolmen kuukauden välein sen jälkeen. Jos potilaalla on anamneesissa munuaistoiminnan häiriöitä tai hänellä on munuaisten toimintahäiriön riski, on harkittava munuaistoiminnan seuraamista tätä useammin.

Jos Atripla-hoitoa saavan potilaan seerumin fosfaattipitoisuus on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinipuhdistuma pienenee tasolle < 50 ml/min, munuaistoiminta on arvioitava uudelleen viikon kuluessa. Samalla on mitattava veren glukoosipitoisuus, veren kaliumarvot ja virtsan glukoosipitoisuus (ks. kohta 4.8, proksimaalisten munuaistubulusten vaurio). Atripla on yhdistelmävalmiste, jonka eri aineiden annosteluväliä ei voida muuttaa. Näin ollen Atripla-hoito tulee lopettaa, jos potilaan kreatiniinipuhdistuman todetaan vahvistetusti olevan < 50 ml/min tai seerumin fosfaattipitoisuudet pienenevät tasolle < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Jos jonkin Atripla-valmisteen vaikuttavan aineen käyttö pitää lopettaa tai annosmuutokset ovat tarpeen, efavirentsia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia voidaan käyttää erillisinä valmisteina.

*Ihoreaktiot:* Kun Atriplan vaikuttavia aineita on käytetty erikseen, niiden käytön yhteydessä on ilmoitettu lievää tai keskivaikeaa ihottumaa. Efavirentsiin liittyvä ihottuma lievittyy yleensä, kun hoitoa jatketaan. Sopivat antihistamiinit ja/tai kortikosteroidit saattavat parantaa hoidon siedettävyyttä ja nopeuttaa ihottuman häviämistä. Vaikeaa ihottumaa, johon liittyy rakkalamuodostusta, ihon kosteaa kesimistä tai haavaumia, on ilmoitettu alle 1%:lla efavirentsihoitoa saaneista potilaista (ks. kohta 4.8). Erythema multiformen ja Stevens–Johnsonin oireyhtymän ilmaantuvuus oli yhteensä noin 0,1%. Atripla-hoito tulee lopettaa, jos potilaalle kehittyy vaikea ihottuma, johon liittyy rakkalamuodostusta, ihon kesimistä, limakalvomuutoksia tai kuumetta. Ihottuman kehittymisen riski Atripla-hoidon aikana voi olla tavallista suurempi, jos potilas on aiemmin lopettanut jonkin muun ei-nukleosidirakenteisen käänteiskopioijaentsyymin estäjän (NNRTI-lääkkeen) käytön ihottuman vuoksi.

*Lipodystrofia ja aineenvaihduntahäiriöt:* retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoon on HIV-potilailla liittynyt elimistön rasvan uudelleenjakautumista (lipodystrofia). Ilmiön pitkäaikaisvaikutuksia ei tällä hetkellä tunneta, eikä sen mekanismia ei ole vielä täysin selvitetty. Viskeraalisen lipomatoosin ja proteaasinestäjien, sekä lipoatrofian ja nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymin estäjien (NRTI-lääkkeiden) välillä on arveltu olevan jonkinlainen yhteys. Lipodystrofiariskin suurenemiseen

vaikuttavat sekä yksilölliset tekijät (mm. korkea ikä) että lääkkeeseen liittyvät tekijät (mm. pitkäkestoinen retroviruslääkitys ja siihen liittyvät aineenvaihduntahäiriöt). Kliinisessä tutkimuksessa tulee tarkkailla rasvan uudelleenjakautumiseen viittaavia fyysisiä merkkejä. Seerumin lipidien ja verensokerin paastoarvojen mittausta on syytä harkita. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöt tulee hoitaa kliinisesti asianmukaisella tavalla (ks. kohta 4.8).

*Ruoan vaikutus:* Atriplan ottaminen ruoan kanssa voi suurentaa efavirensialtistusta (ks. kohta 5.2) ja suurentaa haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa ottaa Atripla tyhjiin mahaan mieluiten nukkumaanmenon yhteydessä.

*Mitokondriotoiminnan häiriö:* nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu aiheuttavan vaihtelevassa määrin mitokondriovaurioita *in vitro* ja *in vivo*. Mitokondriotoiminnan häiriöitä on ilmoitettu HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet kohdussa ja/tai syntymän jälkeen nukleosidianalogeille. Tärkeimpiä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja aineenvaihduntahäiriöt (hyperlaktatemia, hyperlipasemia). Nämä ilmiöt ovat usein ohimeneviä. Joitakin viiveellä alkaneita neurologisia häiriöitä on ilmoitettu (lisääntynyt lihastonus, kouristukset, poikkeava käyttäytyminen). Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko nämä neurologiset häiriöt ohimeneviä vai pysyviä. Jos lapsi altistuu kohdussa nukleosidi- ja nukleotidianalogeille, häntä tulee seurata kliinisesti ja laboratoriotekoin, vaikka hän olisikin HIV-negatiivinen. Lapsi tulee myös tutkia huolellisesti mahdollisten mitokondriotoiminnan häiriöiden varalta, jos niihin viittaavia oireita tai merkkejä ilmenee. Nämä löydökset eivät vaikuta nykyisiin kansallisiin hoitosuosituksiin, jotka koskevat retroviruslääkityksen käyttöä raskauden aikana äidistä lapsen tapahtuvan HIV-tartunnan estämiseksi.

*Immuunireaktivaatio-oireyhtymä:* vaikeasti immuunipuutteisille HIV-positiivisille potilaille voi retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa aloitettaessa kehittyä oireettomien tai residuaalisten opportunististen mikrobien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai johtaa oireiden pahenemiseen. Nämä reaktiot kehittyvät tyypillisesti yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana. Esimerkkejä ovat esimerkiksi sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jiroveci* -mikrobin (aiemmalta nimeltään *Pneumocystis carinii*) aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata, ja niiden hoito tulee aloittaa tarvittaessa.

*Osteonekroosi:* osteonekroosia on ilmoitettu etenkin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio ja/tai jotka ovat altistuneet pitkäaikaisesti retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidolle. Osteonekroosin katsotaan kuitenkin olevan etiologialtaan monitekijäinen, ja sen kehittymiseen vaikuttavia tekijöitä ovat esimerkiksi kortikosteroidien käyttö, alkoholin käyttö, vaikea immunosuppressio ja suuri painoindeksi. Potilaita tulee kehottaa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä nivelsärkyä tai -kipua, niveljäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

*Luu:* tenofoviirisoprosiilifumaraattia verrattiin stavudiiniin 144 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa kumpaakin lääkettä käytettiin yhdessä lamivudiinin ja efavirensin kanssa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet retroviruslääkitystä. Molemmista hoitoryhmissä havaittiin vähäistä lonkan ja selkärangan luuntiheyden pienenemistä. Tenofoviirisoprosiilifumaraattiryhmässä todettiin 144 viikon aikana merkitsevästi voimakkaampaa selkärangan luuntiheyden pienenemistä ja suurempia luun merkkiainearvojen muutoksia lähtötasoon nähden kuin vertailuryhmässä. Lonkan luuntiheys pieneni tenofoviirisoprosiilifumaraattiryhmässä merkitsevästi enemmän 96 hoitoviikkoon saakka. 144 viikon hoitajaksolla ei kuitenkaan havaittu murtumariskin suurenemista eikä saatu näyttöä kliinisesti merkitsevistä luun poikkeavuuksista. Jos luun poikkeavuuksia epäillään, on konsultoitava sopivia asiantuntijoita.

*Muut retroviruslääkkeet:* Atriplan ja muiden retroviruslääkitysten yhdistelmähoidon turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa.

*Didanosiiini:* Atriplan ja didanosiiinin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa, sillä didanosiiinin ja tenofoviirisoprosiilifumaraatin samanaikainen käyttö johtaa didanosiiinialtistuksen merkitsevään suurenemiseen (ks. kohta 4.5).

*Potilaat, joilla on tiettyjä HIV-1-viruksen mutaatioita:* Atriplan käyttöä tulee välttää, jos potilaalla on HIV-1-virus, jossa on K65R-, M184V/I- tai K103N-mutaatio (ks. kohdat 4.1 ja 5.1).

*Apuaineet:* tämä lääke sisältää 1 mmol (eli 23,6 mg) natriumia per annos. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Atriplalla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Atripla sisältää efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia, joten mitä tahansa näitä lääkkeitä erikseen käytettäessä havaittuja yhteisvaikutuksia voi esiintyä myös Atriplan käytön yhteydessä. Näitä lääkkeitä koskeviin yhteisvaikutustutkimuksiin on osallistunut vain aikuisia.

Atripla on kiinteä yhdistelmävalmiste, joten sitä ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden samoja aineita (efavirensia, emtrisitabiinia tai tenofoviiridisoproksiilia [fumaraattina]) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa. Emtrisitabiini muistuttaa muita sytydiini johdoksia kuten lamivudiinia, joten Atriplaa ei pidä käyttää samanaikaisesti myöskään näiden lääkkeiden kanssa.

Efavirensi on CYP3A4-induktori ja estää joidenkin CYP450-isoentsyymien kuten CYP3A4:n toimintaa (ks. kohta 5.2). Jos muita CYP3A4-substraatteja käytetään samanaikaisesti efavirensin kanssa, niiden pitoisuudet plasmassa voivat pienentyä. Myös efavirensialtistus voi muuttua, jos lääkkeen kanssa käytetään muita CYP3A4:n toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita tai elintarvikkeita (esim. greippimehua). *In vitro* tutkimuksissa ja kliinisissä farmakokineettisissä yhteisvaikutustutkimuksissa on osoitettu, että emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin potentiaali aiheuttaa CYP450-välitteisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa on vähäinen.

##### *Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista*

Atriplaa ei pidä käyttää samanaikaisesti terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, midatsolaamin, triatsoolaamin, pimotsidin, bepridiilin eikä torajyväalkaloidien (kuten ergotamiinin, dihydroergotamiinin, ergonoviinin tai metyyliergonoviinin) kanssa, sillä näiden lääkkeiden metabolian estyminen voi aiheuttaa vakavia ja/tai henkeä uhkaavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.3).

*Vorikonatsoli:* tavanomaisten efavirensi- ja vorikonatsoliannosten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Atripla on kiinteä yhdistelmävalmiste, jonka efavirensiannosta ei voida muuttaa. Näin ollen vorikonatsolia ja Atriplaa ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3 ja taulukko 1).

*Mäkikuisma (Hypericum perforatum):* Atriplan käyttö samanaikaisesti mäkikuisman tai mäkikuismaa sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

##### *Samanaikaista käyttöä ei suositella*

*Atatsanaviiri/ritonaviiri:* samanaikaisesti Atriplan kanssa käytettävän atatsanaviirin/ritonaviirin annostelua koskevia suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Näin ollen atatsanaviirin/ritonaviirin ja Atriplan samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. taulukko 1).

*Didanosiiini:* Atriplan ja didanosiiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 ja taulukko 1).

*Munuaisten kautta eliminoituvat lääkevalmisteet:* sekä emtrisitabiini että tenofoviiri eliminoituvat lähinnä munuaisteitse, joten Atriplan ja munuaistoimintaa heikentävien tai tubulusten kautta tapahtuvasta aktiivisesta erityksestä kilpailevien lääkevalmisteiden (kuten sidofoviirin) käyttö voi suurentaa emtrisitabiinin, tenofoviirin ja/tai samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuuksia seerumissa.

Atriplan käyttöä tulee välttää, jos potilas käyttää samanaikaisesti tai on äskettäin käyttänyt jotakin munuaistoksista lääkevalmistetta. Tällaisia ovat esimerkiksi aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarneetti, gansikloviiri, pentamidiini, vankomysiini, sidofoviiri ja interleukiini 2 (ks. kohta 4.4).

### **Muut yhteisvaikutukset**

Taulukossa 1 esitetään Atriplan vaikuttavien aineiden yhteisvaikutukset proteaasineestäjien, muiden retroviruslääkkeiden kuin proteaasineestäjien ja muiden lääkevalmisteiden kuin retroviruslääkkeiden kanssa. (Taulukoissa “↑” = suurenee, “↓” = pienenee, “↔” = ei muutosta.) Jos 90% luottamusvälit ovat saatavilla, ne on merkitty sulkuihin.

**Taulukko 1: Atriplan vaikuttavien aineiden ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset**

<b>Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos sekä 90% luottamusvälit, mikäli saatavilla (mekanismi)</b>	<b>Atriplan ja lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat suositukset (Atripla = 600 mg efavirentsiä, 200 mg emtrisitabiinia ja 300 mg tenofoviiri-disoproksiilifumaraattia)</b>
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>Retroviruslääkkeet</b>		
<b>Proteaasineestäjät</b>		
Amprenaviiri/efavirentsi (1 200 x 2 / 600 x 1)	Amprenaviiri: AUC: ~↓ 40% C <sub>max</sub> : ~↓ 40% C <sub>min</sub> : ~↓ 40% (CYP3A4-induktio, ritonaviirin farmakokinetiikkaa tehostava vaikutus kompensoi efavirentsin vaikutusta) Efavirentsin käyttö yhdessä pienannoksisen ritonaviirin ja jonkin proteaasineestäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta edellä.	Amprenaviirin/ritonaviirin ja Atriplan samanaikaista käyttöä ei suositella.
Amprenaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Amprenaviiri/tenofoviiri-disoproksiilifumaraatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

<p>Atatsanaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri-disoproksiilifumaraatti (300 x 1 / 100 x 1 / 300 x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25% (↓ 42–↓ 3) C<sub>max</sub>: ↓ 28% (↓ 50–↑ 5) C<sub>min</sub>: ↓ 26% (↓ 46–↑ 10) Atatsanaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö tenofoviirin kanssa suurensi tenofoviirialtistusta. Suuremmat tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia kuten munuaistoiminnan häiriöitä.</p>	<p>Atatsanaviirin/ritonaviirin ja Atriplan samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
<p>Atatsanaviiri/ritonaviiri/efavirentsi</p>	<p>Efavirentsin käyttö samanaikaisesti atatsanaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa johti atatsanaviirialtistuksen huomattavaan pienenemiseen CYP3A4-induktion vuoksi, jolloin atatsanaviiriannosta oli muutettava (ks. atatsanaviiri-valmisteen valmisteyhteenveto). Efavirentsin ja atatsanaviirin samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa voi suurentaa efavirentsi-altistusta, mikä voi heikentää efavirentsin siedettävyysofiilia.</p>	
<p>Atatsanaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p>	
<p>Indinaviiri/efavirentsi (800 aina 8 h välein / 200 x 1)</p> <p>Indinaviiri/efavirentsi (1 000 aina 8 h välein / 600 x 1)</p>	<p>Efavirentsi: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Indinaviiri: AUC aamuisin: ↓ 33%* (↓ 26–↓ 39) AUC iltapäivällä: ↓ 37%* (↓ 26–↓ 46) AUC iltaisin: ↓ 46%* (↓ 37–↓ 54) C<sub>max</sub> aamuisin: ↔* C<sub>max</sub> iltapäivällä: ↔* C<sub>max</sub> iltaisin: ↓ 29%* (↓ 11–↓ 43) C<sub>min</sub> aamuisin: ↓ 39%* (↓ 24–↓ 51) C<sub>min</sub> iltapäivisin: ↓ 52%* (↓ 47–↓ 57) C<sub>min</sub> iltaisin: ↓ 57%* (↓ 50–↓ 63) * verrattuna pelkkään indinaviiriin (800 aina 8 h välein) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin käyttö yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja jonkin proteaasinestäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta alla.</p>	<p>Atriplan ja indinaviirin yhdistelmää koskevia annos-suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Indinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty. Havaittujen farmakokineettisten yhteisvaikutusten voimakkuus tulee kuitenkin ottaa huomioon, jos potilaalle suunnitellaan sekä Atriplan sisältämää efavirentsiä että indinaviiria sisältävää hoitoa.</p>
<p>Indinaviiri/emtrisitabiini (800 aina 8 h välein / 200 x 1)</p>	<p>Indinaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	

<p>Indinaviiri/tenofoviiri-disoproksiilifumaraatti (800 aina 8 h välein / 300 x 1)</p>	<p>Indinaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri-disoproksiilifumaraatti (400 x 2 / 100 x 2 / 300 x 1)</p>	<p>Lopinaviiri/ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 32% (↑ 25–↑ 38) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 51% (↑ 37–↑ 66) Suuremmat tenofoviiripitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia kuten munuaistoiminnan häiriötä.</p>	<p>Atriplan ja lopinaviirin/ritonaviirin yhdistelmää koskevia annos-suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Lopinaviirin/ritonaviirin ja Atriplan samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi</p>	<p>Lopinaviirin/ritonaviirin ja efavirentsin samanaikainen käyttö pienensi lopinaviirialtistusta huomattavasti, jolloin lopinaviirin/ritonaviirin annostusta oli muutettava. Kun lopinaviiria/ritonaviiria (pehmeät kapselit) käytettiin 533 mg/133 mg annoksina kahdesti vuorokaudessa yhdessä efavirentsin ja kahden NRTI-lääkkeen kanssa, saavutetut plasman lopinaviiripitoisuudet olivat samankaltaisia kuin käytettäessä lopinaviiria/ritonaviiria (pehmeät kapselit) annoksina 400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa ilman efavirentsiä (historialliset tiedot). Ks. lopinaviiri/ritonaviiritablettien valmisteyhteenvedon farmakokineettiset tiedot, jos valmistetta käytetään samanaikaisesti efavirentsin kanssa. Efavirentsin käyttö yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja jonkin proteaasinestäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta edellä.</p>	
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri/emtrisitabiini</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p>	

Ritonaviiri/efavirentsi (500 x 2 / 600 x 1)	<p>Ritonaviiri:  AUC aamuisin: ↑ 18% (↑ 6–↑ 33)  AUC iltaisin: ↔  C<sub>max</sub> aamuisin: ↑ 24% (↑ 12–↑ 38)  C<sub>max</sub> iltaisin: ↔  C<sub>min</sub> aamuisin: ↑ 42% (↑ 9–↑ 86)  C<sub>min</sub> iltaisin: ↑ 24% (↑ 3–↑ 50)  Efavirentsi:  AUC: ↑ 21% (↑ 10–↑ 34)  C<sub>max</sub>: ↑ 14% (↑ 4–↑ 26)  C<sub>min</sub>: ↑ 25% (↑ 7–↑ 46)  (CYP-välitteisen oksidatiivisen metabolian estyminen)  Kun efavirentsiä käytettiin yhdessä ritonaviirin kanssa (500 mg x 2 tai 600 mg x 2), yhdistelmän siedettävyyttä oli huono (potilailla esiintyi esimerkiksi huimausta, pahoinvointia, parestesioita ja maksaentsyymiarvojen suurenemista.) Efavirentsin ja pieniannoksisen ritonaviirin (100 mg x 1 tai x 2) yhdistelmän siedettävyydestä ei ole riittävästi tietoa.</p>	Ritonaviirin (600 mg) ja Atriplan samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos Atriplaa käytetään hoito-ohjelmassa, johon kuuluu myös pieniannoksista ritonaviiria, efavirentsin käyttöön liittyvien haittavaikutusten mahdollinen lisääntyminen on otettava huomioon. Syynä on mahdollinen farmakodynaaminen yhteisvaikutus.
Ritonaviiri/emtrisitabiini (600 x 2 / 600 x 1)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Ritonaviiri/tenofoviiri-disoproksiilifumaraatti (600 x 2 / 600 x 1)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Sakinaviiri/efavirentsi (1 200 pehmeät kapselit aina 8 h välein / 600 x 1)	<p>Sakinaviiri:  AUC: ↓ 62% (↓ 45–↓ 74)  C<sub>max</sub>: ↓ 50% (↓ 28–↓ 66)  C<sub>min</sub>: ↓ 56% (↓ 16–↓ 77)  (sakinaviiripitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio)  Efavirentsi:  AUC: ↓ 12% (↓ 4–↓ 19)  C<sub>max</sub>: ↓ 13% (↓ 5–↓ 20)  C<sub>min</sub>: ↓ 14% (↓ 2–↓ 24)</p>	Sakinaviirin käyttöä ainoana proteaasineestäjänä yhdessä Atriplan kanssa ei suositella.
Sakinaviiri/tenofoviiri-disoproksiilifumaraatti (1 000 x 1 / 300 x 1)	<p>Sakinaviiri:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  Tenofoviiri:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin käyttö yhdessä ritonaviirilla tehostetun sakinaviirihoidon kanssa ei aiheuttanut mitään farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.</p>	
Sakinaviiri/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Sakinaviiri/ritonaviiri/efavirentsi	Efavirentsin mahdollisista yhteisvaikutuksista sakinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei ole tietoa. Efavirentsin käyttö yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja jonkin proteaasimestäjän kanssa, ks. ritonaviiria koskeva kohta edellä.	Atriplan ja sakinaviirin/ritonaviirin yhdistelmää koskevia annos-suosituksia ei voida antaa, sillä tietoja ei ole riittävästi. Sakinaviirin/ritonaviirin ja Atriplan samanaikaista käyttöä ei suositella.
<b>NRTI- ja NNRTI-lääkkeet</b>		
NRTI-lääkkeet/efavirentsi	Efavirentsilla ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia muiden NRTI-lääkkeiden kuin lamivudiinin (ks. kohta 4.4), tsidovudiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei todennäköisesti esiinny, sillä NRTI-lääkkeet eliminoituvat eri reittiä kuin efavirentsi eivätkä todennäköisesti kilpaile samoista metabolia-entsyymeistä eivätkä samoista eliminaatioreiteistä.	
NNRTI-lääkkeet/efavirentsi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Farmakokineettisten tai farmakodynaamisten yhteisvaikutusten mahdollisuudesta ei ole tietoa.	Kahden NNRTI-lääkkeen käytöstä ei ole ollut hyötyä tehon ja turvallisuuden kannalta, joten Atriplan ja jonkin muun NNRTI-lääkkeen samanaikaista käyttöä ei suositella.
Didanosiiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti	Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin käyttö samanaikaisesti didanosiiinin kanssa suurentaa systeemistä didanosiiinialtistusta 40–60%. Tämä voi suurentaa didanosiiinin käyttöön liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu haimatulehdusta ja maitohappo- asidoosia, joka on joskus johtanut kuolemaan. Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin käyttö samanaikaisesti didanosiiinin (400 mg/vrk) kanssa pienensi CD4-soluarvoja merkittävästi. Syynä voi olla solunsisäinen yhteisvaikutus, joka suurentaa fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiiinin määrää. Kun tenofoviiridisoproksiilifumaraattihoidon yhteydessä on käytetty pienempää didanosiiiniannosta (250 mg), hoidon virologisten epäonnistumisprosenttien on ilmoitettu suurentuneen useita tutkittuja yhdistelmiä käytettäessä.	Atriplan ja didanosiiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Didanosiiini/efavirentsi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Didanosiiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

<b>Antibiootit</b>		
Klaritromysiini/efavirentsi (500 x 2 / 400 x 1)	Klaritromysiini: AUC: ↓ 39% (↓ 30–↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15–↓ 35) Klaritromysiinin 14-hydroksi- metaboliitti: AUC: ↑ 34% (↑ 18–↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32–↑ 69) Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 3–↑ 19) (CYP3A4-induktio) 46 prosentille HIV-negatiivisista vapaaehtoisista, jotka saivat efavirentsiä ja klaritromysiiniä, kehittyi ihottumaa.	Plasman klaritromysiini- pitoisuuksien muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta. Klaritromysiinin sijasta voidaan harkita muita vaihtoehtoja (esim. atsitromysiiniä). Muiden makrolidiantibioottien, esimerkiksi erytromysiinin, käyttöä yhdessä Atriplan kanssa ei ole tutkittu.
Klaritromysiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Klaritromysiini/tenofoviiri- disoproksiilifumaraatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>Mykobakteerilääkkeet</b>		
Rifabutiini/efavirentsi (300 x 1 / 600 x 1)	Rifabutiini: AUC: ↓ 38% (↓ 28–↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15–↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31–↓ 56) Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24–↑ 1) (CYP3A4-induktio)	Rifabutiinin vuorokausiannosta tulee suurentaa 50%, jos potilas käyttää samanaikaisesti Atriplaa. Rifabutiiniannoksen kaksinkertaistamista tulee harkita, jos rifabutiinia otetaan 2–3 kertaa viikossa yhdessä Atriplan kanssa.
Rifabutiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rifabutiini/tenofoviiri- disoproksiilifumaraatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Rifampisiini/efavirentsi (600 x 1 / 600 x 1)	Efavirentsi: AUC: ↓ 26% (↓ 15–↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11–↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15–↓ 46) (CYP3A4- ja CYP2B6-induktio)	Jos Atriplaa käytetään saman- aikaisesti rifampisiinin kanssa, on suositeltavaa suurentaa efavirentsiannosta 200 mg/vrk (annos yhteensä 800 mg/vrk). Rifampisiinin annostusta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään yhdessä Atriplan kanssa.
Rifampisiini/tenofoviiri- disoproksiilifumaraatti (600 x 1 / 300 x 1)	Rifampisiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Rifampisiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

## Sienilääkkeet

Itrakonatsoli/efavirentsi (200 x 2 / 600 x 1)	Itrakonatsoli: AUC: ↓ 39% (↓ 21–↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20–↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27–↓ 58) (itrakonatsolipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio) Hydroksi-itrakonatsoli: AUC: ↓ 37% (↓ 14–↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12–↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18–↓ 60) Efavirentsi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Atriplan ja itrakonatsolin samanaikaista käyttöä koskevia annossuosituksia ei voida antaa. Jonkin muun sienilääkkeen käyttöä tulee harkita.
Itrakonatsoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Itrakonatsoli/tenofoviiri- disoproksiilifumaraatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vorikonatsoli/efavirentsi (200 x 2 / 400 x 1)	Vorikonatsoli: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Efavirentsi: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% (oksidatiivisen metabolian kilpaileva estyminen) Tavanomaisten efavirentsi- ja vorikonatsoliannosten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).	Atripla on kiinteä yhdistelmävalmiste, jonka efavirentsiannosta ei voida muuttaa. Näin ollen vorikonatsolia ja Atriplaa ei saa käyttää samanaikaisesti.
Vorikonatsoli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vorikonatsoli/tenofoviiri- disoproksiilifumaraatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>EPILEPSIALÄÄKKEET</b>		
Karbamatsepiini/efavirentsi (400 x 1 / 600 x 1)	Karbamatsepiini: AUC: ↓ 27% (↓ 20–↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15–↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24–↓ 44) Efavirentsi: AUC: ↓ 36% (↓ 32–↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15–↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41–↓ 53) (karbamatsepiinipitoisuuksien pieneneminen: CYP3A4-induktio, efavirentsipitoisuuksien pieneminen: CYP3A4- ja CYP2B6-induktio) Efavirentsin ja karbamatsepiinin samanaikaista käyttöä, kun jompaa- kumpaa lääkettä käytetään suurempina annoksina, ei ole tutkittu.	Atriplan ja karbamatsepiinin yhteiskäytöstä ei voida antaa annossuosituksia. Jonkin muun epilepsialääkkeen käyttöä tulee harkita. Plasman karbamatsepiinipitoisuuksia tulee seurata säännöllisesti.
Karbamatsepiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Karbamatsepiini/tenofoviiri- disoproksiilifumaraatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fenytoiini, fenobarbitaali ja muut CYP450-entsyymien välityksellä metaboloituvat epilepsialääkkeet	Yhteisvaikutuksia efavirentsin, emtri- sitabiinin tai tenofoviiridisoproksiili- fumaraatin kanssa ei ole tutkittu. Efavirentsi saattaa suurentaa tai pienentää fenytoiinin, fenobarbitaalin tai muiden CYP450-isoentsyymien	Jos Atriplaa käytetään samanaikaisesti jonkin CYP450- isoentsyymien välityksellä metaboloituvan epilepsia- lääkkeen kanssa, epilepsia- lääkkeen pitoisuudet potilaan

	välityksellä metaboloituvien epilepsialääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.	elimistössä tulee määrittää säännöllisesti.
Vigabatriini/efavirensi Gabapentiini/efavirensi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei todennäköisesti esiinny, sillä vigabatriini ja gabapentiini eliminoituvat ainoastaan muuttumattomassa muodossa virtsaan eivätkä todennäköisesti kilpaile efavirensin kanssa samoista metaboliaentsyymeistä eivätkä samoista eliminaatioreiteistä.	Atriplaa ja vigabatriinia tai gabapentiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Vigabatriini/emtrisitabiini Gabapentiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Vigabatriini/tenofoviiridisoproksiili-fumaraatti Gabapentiini/tenofoviiri-disoproksiili-fumaraatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>MASENNUSLÄÄKKEET</b>		
<b>Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)</b>		
Sertraliini/efavirensi (50 x 1 / 600 x 1)	Sertraliini: AUC: ↓ 39% (↓ 27–↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15–↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31–↓ 58) Efavirensi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6–↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (CYP3A4-induktio)	Jos sertraliinia käytetään samanaikaisesti Atriplan kanssa, sertraliiniannosta tulee suurentaa kliinisen vasteen perusteella.
Sertraliini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Sertraliini/tenofoviiridisoproksiili-fumaraatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Paroksetiini/efavirensi (20 x 1 / 600 x 1)	Paroksetiini: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efavirensi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Atriplaa ja paroksetiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Paroksetiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Paroksetiini/tenofoviiridisoproksiili-fumaraatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fluoksetiini/efavirensi	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Fluoksetiinin metaboliaprofiili on hyvin samankaltainen kuin paroksetiininkin (molemmat ovat voimakkaita CYP2D6-estäjiä), joten on todennäköistä, että efavirensilla ei ole yhteisvaikutuksia myöskään fluoksetiin kanssa.	Atriplaa ja fluoksetiinia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Fluoksetiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	
Fluoksetiini/tenofoviiridisoproksiili-fumaraatti	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	

**SYDÄN- JA VERISUONITAUTIEN LÄÄKKEET****Kalsiuminestäjät**

Diltiatseemi/efavirentsi (240 x 1 / 600 x 1)	Diltiatseemi: AUC: ↓ 69% (↓ 55–↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50–↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44–↓ 75) Desasetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 75% (↓ 59–↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57–↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44–↓ 75) N-monodesmetyylidiltiatseemi: AUC: ↓ 37% (↓ 17–↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7–↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17–↓ 52) Efavirentsi: AUC: ↑ 11% (↑ 5–↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6–↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1–↑ 26) (CYP3A4-induktio) Efavirentsin farmakokineettisten parametrien suurenemista ei pidetä kliinisesti merkitseväenä.	Jos diltiatseemia käytetään samanaikaisesti Atriplan kanssa, diltiatseemiannosta muutetaan kliinisen vasteen perusteella (ks. diltiatseemin valmisteyhteenveto).
Diltiatseemi/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Diltiatseemi/tenofoviiri-disoproksiilifumaraatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Verapamiili, felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini	Yhteisvaikutuksia efavirentsin, emtrisitabiinin tai tenofoviiri-disoproksiilifumaraatin kanssa ei ole tutkittu. Jos efavirentsiä käytetään yhdessä jonkin CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvan kalsiuminestäjän kanssa, kalsiuminestäjän pitoisuudet plasmassa saattavat pienentyä.	Jos kalsiuminestäjiä käytetään samanaikaisesti Atriplan kanssa, kalsiuminestäjän annosta muutetaan kliinisen vasteen perusteella (ks. kyseisen kalsiuminestäjän valmisteyhteenveto).

**RASVA-ARVOJA ALENTAVAT LÄÄKEVALMISTEET****HMG-CoA-reduktaasin estäjät**

Atorvastatiini/efavirentsi (10 x 1 / 600 x 1)	Atorvastatiini: AUC: ↓ 43% (↓ 34–↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1–↓ 26) 2-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 35% (↓ 13–↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0–↓ 23) 4-hydroksiatorvastatiini: AUC: ↓ 4% (↓ 0–↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9–↓ 51) Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 34% (↓ 21–↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 2–↓ 26)	Kolesteroliarvoja tulee seurata säännöllisesti, jos atorvastatiinia, pravastatiinia tai simvastatiinia käytetään yhdessä Atriplan kanssa. Statiinin annosta tulee ehkä muuttaa (ks. kyseisen statiinin valmisteyhteenveto).
Atorvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Atorvastatiini/tenofoviiri-disoproksiilifumaraatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Pravastatiini/efavirensi (40 x 1 / 600 x 1)	Pravastatiini: AUC: ↓ 40% (↓ 26–↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59–↑ 12)	
Pravastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Pravastatiini/tenofoviiridisoproksiili-fumaraatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Simvastatiini/efavirensi (40 x 1 / 600 x 1)	Simvastatiini: AUC: ↓ 69% (↓ 62–↓ 73) C <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63–↓ 79) Simvastatiinihappo: AUC: ↓ 58% (↓ 39–↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32–↓ 58) Aktiiviset HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 60% (↓ 52–↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55–↓ 78) HMG-CoA-reduktaasin estäjät yhteensä: AUC: ↓ 60% (↓ 54–↓ 74) C <sub>max</sub> : ↓ 70% (↓ 58–↓ 85) (CYP3A4-induktio) Efavirensin käyttö samanaikaisesti atorvastatiinin, pravastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei vaikuttanut efavirensin AUC- eikä C <sub>max</sub> -arvoihin.	
Simvastatiini/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Simvastatiini/tenofoviiri-disoproksiilifumaraatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET</b>		
Etinyyliestradioli/efavirensi (50 mikrog kerta-annos / 400 x 1)	Etinyyliestradioli: AUC: ↑ 37% (↑ 25–↑ 51) C <sub>max</sub> : ↔ Efavirensi: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ (mekanismi ei tiedossa) Etinyyliestradiolin AUC-arvon muutoksen kliinistä merkitystä ei tunneta.	Atriplan sisältämän efavirensin mahdollisia yhteisvaikutuksia ehkäisytablettien kanssa ei tunneta täysin, joten ehkäisytablettien lisäksi on aina käytettävä jotakin luotettavaa estemenetelmää (ks. kohta 4.6).
Etinyyliestradioli/tenofoviiri-disoproksiilifumaraatti (- / 300 x 1)	Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Norgestimaatti/etinyyliestradioli/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>OPIOIDIT</b>		
Metadoni/efavirensi (35–100 x 1 / 600 x 1)	Metadoni: AUC: ↓ 52% (↓ 33–↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25–↓ 59) (CYP3A4-induktio) HIV-positiivisilla suonensisäisten huumeiden käyttäjillä tehdyssä tutkimuksessa efavirensin ja metadonin samanaikainen käyttö pienensi plasman metadonipitoisuuksia ja johti opiaattien vieroitusoireiden kehittymiseen. Metadoniannosta suurennettiin keskimäärin 22% vieroitusoireiden lievittämiseksi.	Potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti metadonia ja Atriplaa, tulee seurata vieroitusoireiden varalta, ja heidän metadoniannostaan tulee suurentaa tarpeen mukaan vieroitusoireiden lievittämiseksi.

Metadoni/tenofoviiridisoproksiili-fumaraatti (40-110 x 1 / 300 x 1)	Metadoni: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
Metadoni/emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>KASVIROHDOSVALMISTEET</b>		
Mäkikuisma ( <i>Hypericum perforatum</i> ) / efavirentsi	Mäkikuisman samanaikainen käyttö voi pienentää plasman efavirentsi-pitoisuuksia, sillä mäkikuisma indusoi lääkettä metaboloivia entsyymejä ja/tai sen kuljettajaproteiineja.	Atriplan ja mäkikuisman samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Jos potilas käyttää jo mäkikuismaa, sen käyttö on lopetettava ja potilaan virusmäärät ja mahdollisesti myös efavirentsi-pitoisuudet on tarkistettava. Efavirentsi-pitoisuudet voivat suurentua, kun mäkikuisman käyttö lopetetaan. Mäkikuisman indusoiva vaikutus voi kestää ainakin 2 viikkoa sen käytön lopettamisen jälkeen.
Mäkikuisma ( <i>Hypericum perforatum</i> ) / emtrisitabiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	
Mäkikuisma ( <i>Hypericum perforatum</i> ) / tenofoviiridisoproksiilifumaraatti	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	

*Muilla lääkevalmisteilla tehdyt tutkimukset:* kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei esiintynyt, kun efavirentsiä käytettiin yhdessä atsitromysiinin, setiiriiniin, loratsepaamin, nelfinaviirin, tsidovudiinin, alumiini- tai magnesiumhydroksidia sisältävien antasidien, famotidiinin tai flukonatsolin kanssa. Efavirentsin mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden imidatsolisienilääkkeiden kuten ketokonatsolin kanssa ei ole tutkittu.

Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei esiintynyt, kun emtrisitabiinia käytettiin yhdessä stavudiinin, tsidovudiinin ja famsikloviirin kanssa. Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei esiintynyt, kun tenofoviiridisoproksiilifumaraattia käytettiin yhdessä adefoviiridipivoksiilin, emtrisitabiinin, nelfinaviirin ja ribaviriinin kanssa.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

Atriplaa ei tule käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä (muuta asianmukaisia hoitovaihtoehtoja ei ole).

*Naiset, jotka voivat saada lapsia:* Atripla-hoitoa käyttävien naisten on vältettävä raskaaksi tulemistä. Muiden ehkäisy menetelmien (kuten ehkäisytablettien tai muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden) lisäksi Atripla-hoidon aikana on aina käytettävä jotakin estemenetelmää. Efavirentsin puoliintumisaika on pitkä, joten on suositeltavaa käyttää riittävää ehkäisyä 12 viikon ajan Atripla-hoidon päättymisen jälkeen. Naisille, jotka voivat saada lapsia, tulee tehdä raskaustesti ennen Atripla-hoidon aloittamista.

*Raskaus:* Atriplan tai sen vaikuttavien aineiden käytöstä raskauden aikana ei ole tehty riittäviä, hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen saadut kokemukset on kerätty retroviruslääkityksen raskauden aikaista käyttöä koskevaan rekisteriin. Rekisteriin on ilmoitettu yli 200 raskautta, joissa äiti käytti efavirentsiä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana osana retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa. Mitään erityistä epämuodostumatyyppiä ei ole havaittu. Rekisteriin on ilmoitettu retrospektiivisesti joitakin tapauksia, joissa on esiintynyt hermostoputken häiriöitä (esim. meningomyeloseleä), mutta syy-yhteyttä hoidon kanssa ei ole vahvistettu. Efavirentsillä tehdyt eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta ja voimakkaita teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

*Imetys:* rotalla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että efavirensi ja tenofoviiri erittyvät maitoon. Maidon efavirensipitoisuudet olivat huomattavasti suuremmat kuin plasman. Ei ole tiedossa, erittyvätkö efavirensi, emtrisitabiini tai tenofoviiri ihmisen rintamaitoon. HIV-infektion tarttumisriskin vuoksi ja imettävään lapseen kohdistuvien vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi naisia on kehoitettava olemaan imettämättä Atripla-hoidon aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia sisältäneen hoidon aikana on kuitenkin ilmoitettu huimausta. Efavirensi voi myös heikentää keskittymiskykyä ja/tai aiheuttaa uneliaisuutta. Potilaita on kehoitettava välttämään mahdollisesti vaarallisia toimia kuten ajamista ja koneiden käyttöä, jos heillä esiintyy näitä oireita.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Atripla on kiinteä yhdistelmävalmiste, jonka aiheuttamista haittavaikutuksista on vain rajallisesti tietoa. Atripla sisältää efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia. Näin ollen kiinteää yhdistelmävalmistetta käytettäessä saattaa oletettavasti esiintyä samoja haittavaikutuksia kuin silloin, kun kutakin näistä retroviruslääkkeistä käytetään erikseen.

Seuraavat tiedot ovat peräisin kliinisestä tutkimuksesta, jossa efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia käytettiin erillisinä valmisteina samanaikaisesti tai siten, että emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatti annettiin kiinteänä yhdistelmävalmisteena yhdessä pelkkää efavirensia sisältävän valmisteen kanssa. 144 hoitoviikon jälkeen yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia, joiden katsottiin olevan mahdollisesti tai todennäköisesti yhteydessä tutkimuslääkkeisiin (efavirensi, emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatti), olivat huimaus (25%), pahoinvointi (18%), poikkeavat unet (17%), ihottuma (14%), unettomuus (8%), väsymys (8%), ripuli (7%), päänsärky (7%) ja unisuus (6%) (ks. taulukko 2).

Efavirensilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut tärkeimmät haittavaikutukset olivat ihottuma ja hermosto-oireet. Efavirensin ottaminen ruoan kanssa voi suurentaa efavirensialtistusta ja suurentaa haittavaikutusten esiintyvyyttä (ks. kohta 4.4). Tenofoviiridisoproksiilifumaraatin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu munuais- ja virtsatiehäiriöitä kuten munuaisten vajaatoimintaa, proksimaalisten munuaistubulusten vaurioita (kuten Fanconin oireyhtymää), akuuttia tubulusnekroosia ja munuaisperäistä diabetes insipidusta.

Taulukossa 2 esitetään tiettyjä hoidon yhteydessä havaittuja haittavaikutuksia, joiden katsotaan olleen mahdollisesti tai todennäköisesti yhteydessä kliinisessä tutkimuksessa GS-01-934 käytettyihin tutkimuslääkkeisiin. Potilaat saivat efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia ateroista riippumatta. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyydet on luokiteltu seuraavasti taulukoissa 2, 3 ja 4: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

**Taulukko 2: Tiettyjä hoidon aikana ilmenneitä haittavaikutuksia, joiden katsottiin olevan mahdollisesti tai todennäköisesti yhteydessä tutkimuslääkkeisiin (efavirensi, emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatti) 144 viikon aikana kliinisessä tutkimuksessa GS-01-934.**

	<b>Efavirensi + emtrisitabiini + tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (n = 257)</b>
<i>Veri ja imukudos:</i>	
Melko harvinaiset	neutropenia
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleiset	huimaus

	<b>Efavirentsi + emtrisitabiini + tenofoviiri-disoproksiilifumaraatti (n = 257)</b>
Yleiset	unisuus, stupor, letargia, päänsärky, tarkkaavuushäiriöt
Melko harvinaiset	amnesia, ataksia, tasapainohäiriöt, makuaistin muutokset
<i>Silmät:</i>	
Melko harvinaiset	näön hämärtyminen
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>	
Yleiset	kiertohuimaus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	
Melko harvinaiset	hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	
Hyvin yleiset	pahoinvointi
Yleiset	ripuli, oksentelu, vatsakipu, ilmavaivat, vatsan turvotus, suun kuivuminen
Melko harvinaiset	dyspepsia
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Hyvin yleiset	ihottuma
Yleiset	kutina, ihon hyperpigmentaatio, ihotulehdus
Melko harvinaiset	nokkosihottuma, ihon kuivuus, ekseema
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	
Yleiset	ruokahalun heikkeneminen, ruokahalun voimistuminen
Melko harvinaiset	hypertriglyseridemia, ruokahaluttomuus
<i>Verisuonisto:</i>	
Yleiset	kuumat aallot
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Yleiset	väsytys, kuume
Melko harvinaiset	voimattomuus, humalainen olo
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	
Hyvin yleiset	poikkeavat unet
Yleiset	painajaiset, masennus, unettomuus, unihäiriöt, euforia
Melko harvinaiset	vainoharhat, psykomotorinen levottomuus, harhaluulot, sekavuustilat, ahdistuneisuus, aggressiivisuus, hermostuneisuus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen

Laboratorioarvojen poikkeavuudet: Maksientsyymit: 144 viikkoa kestäneen kliinisen tutkimuksen aikana ilmoitettiin aspartaattiaminotransferaasiarvojen suurenemista (ASAT > 5 kertaa normaaliarvojen yläraja) 3%:lla jaalaniiniaminotransferaasiarvojen suurenemista (ALAT > 5 kertaa normaaliarvojen yläraja) 2%:lla potilaista, jotka saivat efavirentsiä, emtrisitabiinia ja tenofoviiri-disoproksiilifumaraattia (n = 257). Potilasryhmässä, joka sai efavirentsiä ja kiinteäannoksista tsidovudiinia/lamivudiinia (n = 254), esiintyi ASAT-arvojen suurenemista 3%:lla ja ALAT-arvojen suurenemista 3%:lla potilaista.

Potilaat, jotka olivat mukana kliinisen tutkimuksen GS-01-934 koko 144 viikon pituisen hoitajakson kummassa tahansa hoitoryhmässä, saivat halutessaan osallistua tutkimuksen 2 vuoden pituiseen jatkovaiheeseen, jossa suositeltiin Atriplan ottamista tyhjiin mahaan ja mieluiten nukkumaanmenon yhteydessä (ks. kohta 5.1). Taulukossa 3 esitetään tiettyjä hoidon aikana ilmenneitä haittavaikutuksia, joiden katsottiin olevan mahdollisesti tai todennäköisesti yhteydessä tutkimuslääkitykseen Atripla-hoitoa 24 viikon ajan saaneilla potilailla. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden perusteella.

**Taulukko 3: Tiettyjä hoidon aikana ilmenneitä haittavaikutuksia, joiden katsottiin olevan mahdollisesti tai todennäköisesti yhteydessä Atripla-hoitoon tutkimuksen GS-01-934 jatkovaiheessa 24 viikon aikana.**

		<b>Atripla (n = 286)</b>
<i>Hermosto:</i>		
Yleiset		huimaus
Melko harvinaiset		päänsärky
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>		
Melko harvinaiset		kiertohuimaus
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>		
Yleiset		ripuli
Melko harvinaiset		pahoinvointi
<i>Iho ja ihonalainen kudος:</i>		
Melko harvinaiset		ihon hyperpigmentaatio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>		
Melko harvinaiset		hypofosfatemia
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>		
Melko harvinaiset		masennus, vainoharhat, agitaatio, unettomuus, poikkeavat unet

Taulukossa 4 esitetään haittavaikutukset, joita kullakin Atriplan vaikuttavista aineista on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen, kun niitä on käytetty erikseen osana retroviruslääkitysten yhdistelmähoitoa. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

**Taulukko 4: Atriplan vaikuttavien aineiden käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset.**

	<b>Efavirentsi</b>	<b>Emtrisitabiini</b>	<b>Tenofoviiri- disoproksiili- fumaraatti</b>
<i>Veri ja imukudos:</i>			
Yleiset		neutropenia	
Melko harvinaiset		anemia	
<i>Hermosto:</i>			
Hyvin yleiset		päänsärky	huimaus
Yleiset	unisuus, päänsärky, tarkkaavuushäiriöt, huimaus	huimaus	
Melko harvinaiset	kouristukset, amnesia, ajattelun poikkeavuudet, ataksia, koordinaatiohäiriöt, agitaatio		
<i>Silmät:</i>			
Melko harvinaiset	näön hämärtyminen		
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>			
Melko harvinaiset	kiertohuimaus		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>			
Tuntematon*			hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>			
Hyvin yleiset		ripuli, pahoinvointi	ripuli, oksentelu, pahoinvointi

	<b>Efavirentsi</b>	<b>Emtrisitabiini</b>	<b>Tenofoviiri-disoproksiili-fumaraatti</b>
Yleiset	ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi	amylaasiarvojen suureneminen, myös haiman amylaasiarvojen suureneminen, seerumin lipaasiarvojen suureneminen, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia	ilmavaivat
Melko harvinaiset	akuutti haimatulehdus		
Tuntematon*			haimatulehdus
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>			
Tuntematon*			munuaisten vajaatoiminta (akuutti ja krooninen), akuutti munuaistubulusten nekroosi, proksi-maalisten munuaistubulusten vaurio (mm. Fanconin oireyhtymä), munuaistulehdus, akuutti interstitiaalinen nefriitti, munuaisperäinen diabetes insipidus, kreatiniiniarvojen suureneminen, valkuaisvirtsaus
<i>Iho ja ihonalainen kudus:</i>			
Hyvin yleiset	ihottuma (kaikki vaikeusasteet, 18%)		
Yleiset	kutina	allergiset reaktiot, vesirakkulainen ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihottuma, kutina, nokkosihottuma, ihon värimuutokset (pigmentaation voimistuminen)	
Melko harvinaiset	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, vaikea ihottuma (< 1%)		
Tuntematon*	allerginen valoihottuma		ihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>			
Hyvin yleiset		suurentuneet kreatiinikinaasiarvot	
Tuntematon*			myopatia, osteomalasia (molempia esiintyi proksimaalisten munuaistubulusten vaurioiden yhteydessä)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>			

	<b>Efavirentsi</b>	<b>Emtrisitabiini</b>	<b>Tenofoviiri-disoproksiili-fumaraatti</b>
Hyvin yleiset			hypofosfatemia
Yleiset		hyperglykemia, hypertriglyseridemia	
Tuntematon*			maitohappoasidoosi
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>			
Yleiset	väsymys	kipu, voimattomuus	
Tuntematon*			voimattomuus
<i>Immuunijärjestelmä:</i>			
Melko harvinaiset	yliherkkyys		
<i>Maksa- ja sappi:</i>			
Yleiset		seerumin ASAT-arvojen suurentuminen ja/tai seerumin ALAT-arvojen suurentuminen, hyperbilirubinemia	
Melko harvinaiset	akuutti maksatulehdus		
Tuntematon*	maksan vajaatoiminta		hepatiitti, transaminaasiarvojen suureneminen
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>			
Melko harvinaiset	gynekomastia		
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>			
Yleiset	masennus (vaikeaa 1,6%:lla), ahdistuneisuus, poikkeavat unet, unettomuus	poikkeavat unet, unettomuus	
Melko harvinaiset	itsemurhayritykset, itsemurha-ajatukset, mania, vainoharhat, aistiharhat, euforia, tunnelabiilius, sekavuustilat, aggressio		
Tuntematon*	itsemurhat, psykoosi, harhaluulot, neuroosi		

\* Nämä haittavaikutukset on havaittu markkinoille tulon jälkeisen turvallisuusseurannan yhteydessä, eikä niiden yleisyyttä tunneta.

*Efavirentsin aiheuttama ihottuma:* kyseessä on yleensä lievä tai keskivaikea makulopapulaarinen ihottuma, joka kehittyy kahden viikon kuluessa efavirentsihoidon aloittamisesta. Useimmilla potilailla ihottuma lievittyy kuukauden kuluessa, kun efavirentsihoitoa jatketaan. Kliinisissä tutkimuksissa 1,7% efavirentsihoitoa saaneista potilaista lopetti hoidon ihottuman vuoksi. Efavirentsihoito voidaan aloittaa uudelleen, vaikka potilas olisikin keskeyttänyt hoidon ihottuman vuoksi. Asianmukaisten antihistamiinien ja/tai kortikosteroidien käyttö on suositeltavaa, kun efavirentsihoito aloitetaan uudelleen.

Efavirentsin käytöstä on vain rajallisesti kokemusta potilailla, jotka olivat lopettaneet muiden NNRTI-lääkkeiden (ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien) käytön. Efavirentsilla on hoidettu yhdeksäätoista potilasta, jotka lopettivat nevirapiinihoidon ihottuman vuoksi. Yhdeksälle heistä kehittyi lievää tai keskivaikeaa ihottumaa efavirentsihoidon aikana, ja kaksi keskeytti hoidon ihottuman takia.

*Efavirentsin aiheuttamat psyykenoireet:* taulukon 4 efavirentsisarakkeessa mainittujen vakavien psyyken haittavaikutusten riski vaikuttaa olevan suurempi, jos potilaalla on anamneesissa psyykkisiä

häiriöitä. Näiden haittojen esiintymistiheydet vaihtelevat 0,3%:sta (maaniset reaktiot) 2,0%:iin (vaikea masennus, itsemurha-ajatukset).

*Efavirensin aiheuttamat hermosto-oireet:* kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 19,4%:lla efavirensia saaneista potilaista esiintyi keskivaikeita tai vaikeita hermosto-oireita, kun taas vertailuhoitoa saavilla niiden esiintymistiheys oli 9,0%. Oireet olivat vaikeita 2,0%:lla 600 mg/vrk efavirensia saavista potilaista ja 1,3%:lla vertailuryhmien potilaista. Kliinisissä tutkimuksissa 2,1% efavirensihoitoa (600 mg/vrk) saaneista potilaista lopetti hoidon hermosto-oireiden vuoksi.

Hermosto-oireet alkavat yleensä hoidon ensimmäisenä tai toisena päivänä ja lievittyvät yleensä ensimmäisten 2–4 hoitoviikon jälkeen. Hermosto-oireita saattaa esiintyä useammin, jos efavirensi otetaan aterian yhteydessä, mikä johtuu mahdollisesti efavirensin suuremmista pitoisuuksista plasmassa (ks. kohta 5.2). Lääkkeen ottaminen nukkumaanmenon yhteydessä parantaa nähtävästi hoidon siedettävyyttä näiden oireiden suhteen (ks. kohta 4.2).

Erästä kliinisestä tutkimuksesta (seuranta-ajan mediaanit 180 viikkoa [efavirensi + tsidovudiini + lamivudiini], 102 viikkoa [efavirensi + indinaviiri] ja 76 viikkoa [indinaviiri + tsidovudiini + lamivudiini]) saatujen pitkäaikaistulosten analyysi osoitti, että 24 hoitoviikon jälkeen uusien hermosto-oireiden ilmaantuvuus oli efavirensia saaneilla potilailla yleisesti ottaen yhtä suuri kuin vertailuhoitoa saaneillakin.

*Maitohappoasidoosi:* nukleosidianalogien käytön yhteydessä on ilmoitettu maitohappoasidoosia, johon on yleensä liittynyt maksan steatoosia (ks. kohta 4.4).

*Potilaat, joilla on HIV-infektion lisäksi myös HBV- tai HCV-infektio:* emtrisitabiinin ja tenofoviiri-disoproksiilifumaraatin haittavaikutusprofiili on samankaltainen niillä potilailla, joilla on HIV-infektion lisäksi myös HBV-infektio, kuin niillä, joilla on HIV-infektio, mutta ei HBV-infektiota. Kuten tässä potilaspopulaatiossa voidaan kuitenkin odottaa, ASAT- ja ALAT-arvojen suureneminen oli yleisempää kuin HIV-positiivisilla potilailla yleensä.

48 viikon pituiseen kliniseen tutkimukseen osallistui 10 potilasta, joilla oli hepatiitti C -vasta-aineita ja jotka saivat efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattihoitoa, ja 16 potilasta, joilla oli samoja vasta-aineita ja jotka saivat efavirensia ja kiinteäannoksista tsidovudiini-/lamivudiinihoitoa. Näillä potilailla, joilla oli HIV-infektion lisäksi myös HCV-infektio, yhdellä (1/10) efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattiryhmän potilaista esiintyi ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista > 5 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruiseksi viikkoon 48 mennessä. Yhdellä (1/16) kiinteäannoksista tsidovudiini-/lamivudiinihoitoa saaneen ryhmän potilaista esiintyi ALAT-arvojen suurenemista > 5 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruiseksi viikkoon 48 mennessä. Hepatiitti B:n pinta-antigeeni oli positiivinen 9 potilaalla, jotka saivat efavirensi-, emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattihoitoa, ja 4 potilaalla, jotka saivat efavirensia ja kiinteäannoksista tsidovudiini-/lamivudiinihoitoa. Yhdellekään näistä potilaista ei kehittynyt 48 viikon hoidon aikana ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista > 5 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruiseksi. Yksikään potilaista, joilla oli myös HBV- tai HCV-infektio, ei keskeyttänyt osallistumistaan tutkimukseen maksa- eikä sappihäiriöiden vuoksi.

*Amylaasi:* kliinisissä tutkimuksissa seerumin amylaasipitoisuuksien oireetonta suurenemista > 1,5 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruiseksi todettiin 10%:lla efavirensihoitoa saaneista potilaista ja 6%:lla vertailuhoitoja saaneista potilaista. Seerumin amylaasipitoisuuksien oireettoman suurenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.

*Lipidit, lipodystrofia ja aineenvaihduntahäiriöt:* retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoon on liittynyt aineenvaihduntahäiriöitä kuten hypertriglyseridemiaa, hyperkolesterolemiaa, insuliiniresistenssiä, hyperglykemiaa ja hyperlaktatemiaa (ks. kohta 4.4).

Retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoon on HIV-positiivisilla potilailla liittynyt elimistön rasvan uudelleenjakautumista (lipodystrofia), mm. ihonalaisen rasvan vähenemistä ääreisosissa ja kasvoissa,

rasvan kertymistä vatsaonteloon ja sisäelinten ympärille, rintojen hypertrofiaa ja rasvan kertymistä niskaan ("biisonikyhmy") (ks. kohta 4.4).

*Immuunireaktivaatio-oireyhtymä:* vaikeasti immuunipuutteisille HIV-positiivisille potilaille voi retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa aloitettaessa kehittyä oireettomien tai residuaalisten opportunististen infektioiden aiheuttama tulehdusreaktio (ks. kohta 4.4).

*Yhteisvaikutus kannabinoideiden kanssa:* efavirensi ei sitoudu kannabinoideireseptoreihin. Virtsan kannabinoideitesteissä on ilmoitettu vääriä positiivisia tuloksia HIV-negatiivisilla vapaaehtoisilla, jotka saivat efavirensia. Vääriä positiivisia tuloksia on havaittu vain seulontaan tarkoitettua CEDIA DAU Multi-Level THC -testiä käytettäessä, eikä niitä ole havaittu muissa kannabinoideitesteissä kuten positiivisten testitulosten varmistamiseen käytetyissä testeissä.

*Osteonekroosi:* osteonekroosia on ilmoitettu etenkin potilailla, joilla on yleisesti tiedossa olevia riskitekijöitä ja pitkälle edennyt HIV-infektio tai jotka ovat käyttäneet retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa pitkiä aikoja. Ilmiön esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

## 4.9 Yliannostus

Joillakin potilailla, jotka ottivat vahingossa 600 mg efavirensia kahdesti vuorokaudessa, ilmoitettiin hermosto-oireiden lisääntymistä. Yhdellä potilaalla esiintyi tahdosta riippumattomia lihassupistuksia.

Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava myrkytyksen merkkien varalta (ks. kohta 4.8), ja tavanomaisia tukitoimia on käytettävä tarpeen mukaan.

Lääkehiiltä voidaan antaa imeytymättömän efavirensin poistamiseksi. Spesifistä vastalääkettä efavirensin yliannokselle ei tunneta. Efavirensi sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, joten dialyysillä ei todennäköisesti pystytä poistamaan verestä merkitseviä määriä lääkettä.

Enintään 30% emtrisitabiiniannoksesta ja noin 10% tenofoviiriannoksesta voidaan poistaa hemodialyysin avulla. Ei ole tiedossa, voidaanko emtrisitabiinia tai tenofoviiria poistaa peritoneaalidialyysin avulla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: J05AR06

*Vaikutusmekanismi:* efavirensi on HIV 1-viruksen ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NNRTI). Efavirensi estää HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymiä ei-kilpailevasti. Se ei estä merkittävästi HIV-2:n käänteiskopioijaentsyymiä eikä solujen DNA-polymeraaseja ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  tai  $\delta$ ). Emtrisitabiini on sytidiinin nukleosidianalogi. Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti muuttuu *in vivo* tenofoviiriksi, joka on adenosiinimonofosfaatin nukleosidimonofosfaattianalogi (eli nukleotidianalogi).

Solun entsyymit fosforyloivat emtrisitabiinin emtrisitabiinitrifosfaatiksi ja tenofoviirin tenofoviiridifosfaatiksi. *In vitro* -tutkimuksissa sekä emtrisitabiinin että tenofoviirin on todettu fosforyloituvan täysin niiden ollessa samanaikaisesti soluissa. Emtrisitabiinitrifosfaatti ja tenofoviiridifosfaatti estävät kilpailevasti HIV-1-käänteiskopioijaentsyymiä, minkä seurauksena DNA-ketjun rakentaminen keskeytyy.

Sekä emtrisitabiinitrifosfaatti että tenofoviiridifosfaatti ovat nisäkkäiden DNA-polymeraasien heikkoja estäjiä, eikä mitokondriotoksisuutta ole todettu *in vitro* eikä *in vivo*.

*Antiviraalinen teho in vitro:* efavirensilla on todettu antiviraalista tehoa useimpia B-alytyyppiin kuulumattomia isolaatteja vastaan (alatyypit A, AE, AG, C, D, F, G, J ja N), mutta sen teho O-ryhmän viruksia vastaan on heikompi. Emtrisitabiinilla on antiviraalista tehoa HIV-1-alytyyppiä A, B, C, D, E, F ja G vastaan. Tenofoviirilla on antiviraalista tehoa HIV-1-alytyyppiä A, B, C, D, E, F, G ja O vastaan. Sekä emtrisitabiinilla että tenofoviirilla on kantaspesifistä tehoa HIV-2-viruksia vastaan ja antiviraalista tehoa HBV:tä vastaan.

Lääkeyhdistelmien (efavirensi + emtrisitabiini, efavirensi + tenofoviiri sekä emtrisitabiini + tenofoviiri) antiviraalista tehoa *in vitro* selvittäneissä tutkimuksissa todettiin vaikutuksia, jotka vaihtelivat additiivisista synergistisiin.

*Resistenssi:* efavirensiresistenssi voi kehittyä *in vitro*, jolloin seurauksena on yksi tai useampia aminohapposubstituutioita HIV-1-käänteiskopioijaentsyymissä (mm. L100I, V108I, V179D ja Y181C). K103N oli yleisin virusisolaattien käänteiskopioijaentsyymissä havaittu substituutio niillä potilailla, joiden viruskuormassa todettiin rebound-ilmiö (virusmäärä nousi uudelleen oltuaan aiemmin mittaamattomissa) kliinisissä efavirensitutkimuksissa. Substituutioita havaittiin myös käänteiskopioijaentsyymien kohdissa 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ja 225, mutta ne olivat harvinaisempia ja niitä tavattiin usein vain yhdessä K103N-substituution kanssa. Efavirensin, nevirapiinin ja delavirdiinin ristiresistenssiprofiilit *in vitro* osoittivat, että K103N-substituutio tekee viruksen resistentiksi kaikille näille kolmelle NNRTI-lääkkeelle.

Efavirensin ja NRTI-lääkkeiden välisen ristiresistenssin mahdollisuus on pieni, koska nämä lääkkeet sitoutuvat kohde-entsyymissään eri kohtiin ja niiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset. Efavirensin ja proteaasimestäjäiden välisen ristiresistenssin mahdollisuus on pieni, sillä niiden vaikutus kohdistuu eri entsyymeihin.

Emtrisitabiini- tai tenofoviiriresistenssiä on todettu *in vitro* ja joillakin HIV-1-positiivisilla potilailla käänteiskopioijaentsyymien M184V- tai M184I-substituution seurauksena (emtrisitabiini) tai K65R-substituution yhteydessä (tenofoviiri). Muita emtrisitabiini- tai tenofoviiriresistenssin kehittymisreittejä ei ole tunnistettu. Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I-mutaatio, olivat ristiresistenttejä lamivudiinille mutta edelleen herkkiä didanosiinille, stavudiinille, tenofoviirille ja tsidovudiinille. Myös abakaviiri ja didanosiiini voivat valikoida K65R-mutaation, ja sen seurauksena viruksen herkkyys näille lääkkeille ja myös lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviirille vähenee. Tenofoviiridisoproksiilifumaraattia ei pidä antaa potilaille, joiden HIV-1-viruksessa on K65R-mutaatio. Sekä K65R-mutaatio että M184V/I-mutaatio ovat herkkiä efavirensille.

Herkkyys tenofoviiridisoproksiilifumaraatille oli heikentynyt, jos potilaan HIV-1 ilmensi vähintään kolmea tymidiinianalogeihin liittyvää mutaatiota (TAM), joista yksi oli joko M41L- tai L210W-substituutio käänteiskopioijaentsyymissä.

*Resistenssi in vivo:* Atripia-hoitoa saaneita potilaita koskevia resistenssitietoja ei tällä hetkellä ole saatavilla. Kaikille tutkimukseen GS-01-934 osallistuneille potilaille, joiden HIV RNA -arvoksi vahvistettiin > 400 kopiota/ml viikolla 144 tai jotka keskeyttivät tutkimuslääkityksen ennen aikaisesti, tehtiin plasman HIV-1-isolaattien resistenssianalyysit. Tutkimukseen osallistuneet potilaat eivät olleet aiemmin käyttäneet retroviruslääkitystä, ja he saivat tutkimuksessa efavirensia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia erillisinä valmisteina (ks. kohta *Kliiniset kokemukset*). Yleisimmin esiintyi genotyypistä resistenssiä efavirensille, pääasiassa K103N-mutaatiota (taulukko 5). Isolaateissa todettiin M184V/I-mutaatio kahdella 19:stä analysoidusta potilaasta (10,5%) efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraattiryhmässä ja kymmenellä 29:stä analysoidusta potilaasta (34,5%) ryhmässä, joka sai efavirensia ja lamivudiinia/tsidovudiinia sisältävää kiinteää yhdistelmävalmistetta (Combivir) (p = 0,021). Yhdellekään kummankaan hoitoryhmän potilaista ei kehittynyt K65R-mutaatiota, eikä yhdellekään efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraattiryhmän potilaalle kehittynyt uusia mutaatioita, joihin olisi liittynyt fenotyypistä resistenssiä emtrisitabiinille tai tenofoviirille.

**Taulukko 5. Resistenssin kehittyminen tutkimuksessa GS-01-934 viikkoon 144 mennessä**

	<b>Efavirentsi + emtrisitabiini + tenofoviiri- disoproksiili- fumaraatti (N = 244)</b>		<b>Efavirentsi + Combivir (N = 243)</b>	
Resistenssianalyysi viikolla 144	19		31	
Hoidon aikaiset genotyypit	19	(100%)	29	(100%)
Efavirentsiresistenssi <sup>1</sup>	13	(68%)	21	(72%)
K103N	8	(42%)	18*	(62%)
K101E	3	(16%)	3	(10%)
G190A/S	2	(10,5%)	4	(14%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(7%)
V108I	1	(5%)	1	(3%)
P225H	0		2	(7%)
M184V/I	2	(10,5%)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
TAM <sup>2</sup>	0		2	(7%)

\*  $p < 0,05$ ; koko emtrisitabiini + tenofoviiridisoproksiilifumaraattiryhmää verrattiin koko Combivir-ryhmään Fisherin eksaktilla testillä.

<sup>1</sup> Muita efavirentsiresistenssiin liittyviä mutaatioita olivat A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1) ja M230L (n = 1).

<sup>2</sup> Tymidiinianalogeihin liittyviä mutaatioita olivat D67N (n = 1) ja K70R (n = 1).

Lisätiedot *in vivo* resistenssistä Atriplan vaikuttaville aineille, ks. kyseisten lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

#### *Kliiniset kokemukset*

144 viikkoa kestäneessä avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (GS-01-934) HIV-1-positiivisille potilaille, joita ei ollut aikaisemmin hoidettu retroviruslääkkeillä, annettiin joko efavirentsia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia kerran vuorokaudessa tai lamivudiinia ja tsidovudiinia sisältävää kiinteää yhdistelmävalmistetta (Combivir) kahdesti vuorokaudessa ja efavirentsia kerran vuorokaudessa (ks. Truvadana valmisteyhteenvedo).

Potilaille, jotka olivat mukana 144 viikkoa kestäneen GS-01-934-tutkimuksen loppuun asti kummassa tahansa hoitoryhmässä, tarjottiin mahdollisuutta osallistua tutkimuksen avoimeen jatkovaiheeseen, jossa Atriplaa otettiin tyhjiin mahaan. Alustavia tietoja on saatu 24 viikon ajalta yhteensä 286 potilaasta, jotka siirtyivät Atripla-hoitoon. Heistä 160 oli saanut aiemmin efavirentsia, emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia ja 126 Combiviria ja efavirentsia. Virologinen vaste säilyi useimmilla Atripla-hoitoon siirtyneillä potilailla alkuperäisestä hoitoryhmästä riippumatta. Atripla-hoidon kestänyt 24 viikkoa plasman HIV-1 RNA -arvo oli 91%:lla potilaista edelleen < 50 kopiota/ml ja 97%:lla potilaista < 400 kopiota/ml (intention to treat -analyysi (ITT), ei tietoja = hoito epäonnistui).

AI266073-tutkimus on meneillään oleva 48 viikon pituinen avoin, satunnaistettu kliininen tutkimus HIV-positiivisilla potilailla. Siinä verrataan Atripla-hoidon tehoa retroviruslääkitykseen, johon kuuluu kaksi nukleosidi- tai nukleotidirakenteista käänteiskopioijaentsyymiä estäjää (NRTI-lääkettä) ja proteaasinentäjä tai ei-nukleotidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymiä estäjä. Atripla otettiin tyhjiin mahaan (ks. kohta 4.2). Potilaiden hoito ei ollut koskaan virologisesti epäonnistunut minkään aiemman retroviruslääkityksen aikana eikä heillä ei ollut mitään HIV-1-mutaatioita, joiden tiedetään aiheuttavan resistenssiä jollekin Atriplan kolmesta vaikuttavasta aineesta, ja heillä saavutettu virologinen vaste oli säilynyt lähtötilanteeseen mennessä vähintään kolmen kuukauden ajan. Potilaat joko siirtyivät Atripla-hoitoon (N = 203) tai jatkoivat aiemman retroviruslääkityksensä käyttöä

(N = 97). 24 viikon tiedot osoittivat, että kun potilaat satunnaistettiin siirtymään Atripla-hoitoon, virologiset vaste prosentit pysyivät hyvinä ja olivat verrattavissa heidän aiempaan hoitoonsa (ks. taulukko 6).

**Taulukko 6: 24 viikon tehokkuustiedot AI266073-tutkimuksesta, jossa Atripla-hoitoa annettiin potilaille, jotka olivat saavuttaneet virologisen vasteen retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa käytettäessä**

Päätetapahtuma	Hoitoryhmä		Atripla-hoidon ja potilaan aiemman hoidon ero (95% CI)
	Atripla (N = 203) n/N (%)	Jatkoi aiempaa hoitoaan (N = 97) n/N (%)	
<b>Potilaat, joiden HIV-1 RNA-arvot &lt; 50 kopiota/ml</b>			
PVV (KM)	196/203 (96,5%)	94/97 (96,8%)	-0,4% (-4,7%–4,0%)
Ei tietoja = suljettu pois	189/190 (99,5%)	88/92 (95,7%)	3,8% (0,2%–9,9%)
Ei tietoja = hoito epäonnistui	189/203 (93,1%)	88/97 (90,7%)	2,4% (-4,0%–10,3%)
<b>Potilaat, joiden HIV-1 RNA-arvot &lt; 200 kopiota/ml</b>			
PVV (KM)	200/203 (98,4%)	96/97 (98,9%)	-0,5% (-3,2%–2,2%)
Ei tietoja = suljettu pois	189/190 (99,5%)	91/92 (98,9%)	0,6% (-2,3%–5,2%)
Ei tietoja = hoito epäonnistui	189/203 (93,1%)	91/97 (93,8%)	-0,7% (-6,4%–6,4%)

PVV (KM): Kaplan-Meierin menetelmällä (KM) arvioitu puhdas virologinen vaste  
M: Puuttuu

Atriplan käytöstä potilailla, jotka eivät ole saaneet aiempia hoitoja tai jotka ovat aiemmin saaneet lukuisia eri hoitoja, ei tällä hetkellä ole tietoja. Atripla-hoidosta ei ole saatu kliinistä kokemusta potilaista, joiden ensisijainen retroviruslääkitys on johtanut hoidon virologiseen epäonnistumiseen, eikä potilaista, jotka käyttävät samanaikaisesti muita retroviruslääkkeitä.

*Potilaat, joilla on sekä HIV että HBV:* rajallisten kliinisten kokemusten perusteella vaikuttaa siltä, että emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatti pienentävät nähtävästi myös HBV-DNA-arvoja, kun niitä käytetään retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidossa HIV-infektion hoitoon potilailla, joilla on sekä HIV että HBV. HBV-DNA-arvot pienenevät 3 log<sub>10</sub> emtrisitabiinihoidon aikana ja 4–5 log<sub>10</sub> tenofoviiridisoproksiilifumaraattihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin farmakokinetiikkaa tutkittiin antamalla näitä lääkeaineita eri lääkemuotoina erikseen HIV-positiivisille potilaille. Tutkimuksessa GS-US-177-0105 arvioitiin yhden kalvopäällysteisen Atripla-tabletin bioekvivalenssia verrattuna yhden 600 mg kalvopäällysteisen efavirensitabletin, yhden 200 mg kovan emtrisitabiinikapselin ja yhden 245 mg kalvopäällysteisen tenofoviiridisoproksiilitabletin (vastaa 300 mg:aa tenofoviiridisoproksiilifumaraattia) yhdistelmään. Terveet tutkimushenkilöt ottivat tutkimuksessa yhden kerta-annoksen lääkettä tyhjään mahaan (ks. taulukko 7).

**Taulukko 7: Yhteenveto tutkimuksen GS-US-177-0105 farmakokineettisistä tiedoista**

Parametri	Efavirentsi (n = 45)			Emtrisitabiini (n = 45)			Tenofoviiri- disoproksiilifumaraatti (n = 45)		
	Testattava valmiste	Viitevalmiste	GMR (%) (90% CI)	Testat- tava valmiste	Viite- valmiste	GMR (%) (90% CI)	Testat- tava valmiste	Viite- valmiste	GMR (%) (90% CI)
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/ml)	2 264,3 (26,8)	2 308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2 130,6 (25,3)	2 384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
<b>AUC<sub>0-viiim.</sub></b> (ng·h/ml)	125 623,6 (25,7)	132 795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10 682,6 (18,1)	10 874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1 948,8 (32,9)	1 969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
<b>AUC<sub>in</sub></b> (ng·h/ml)	146 074,9 (33,1)	155 518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10 854,9 (17,9)	11 054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2 314,0 (29,2)	2 319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
<b>T<sub>1/2</sub></b> (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Testattava valmiste: yksi tabletti kiinteää yhdistelmävalmistetta tyhjään mahaan.

Viitevalmiste: yksi 600 mg efavirentsitabletti, yksi 200 mg emtrisitabiinikapseli ja yksi 300 mg tenofoviiri-disoproksiilifumaraattitabletti kerta-annoksena tyhjään mahaan otettuna.

Testattavasta valmisteesta ja viitevalmisteesta saadut arvot ovat keskiarvoja (vaihtelukerroin%).

GMR: geometristen keskiarvojen suhde (pienimmän neliösumman menetelmällä), CI = luottamusväli

*Imeytyminen:* HIV-positiivisilla potilailla efavirentsin huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin 5 tunnissa ja vakaan tilan pitoisuudet 6–7 päivässä. Efavirentsiä 600 mg kerran vuorokaudessa saaneilla 35 potilaalla vakaan tilan huippupitoisuus (C<sub>max</sub>) oli 12,9 ± 3,7 µM (29%) [keskiarvo ± keskihajonta (SD) (vaihtelukerroin (% CV))], vakaan tilan C<sub>min</sub>-arvo 5,6 ± 3,2 µM (57%) ja AUC-arvo 184 ± 73 µM·h (40%).

Emtrisitabiini imeytyy nopeasti, ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua annostelusta. Kahdellakymmenellä HIV-positiivisella potilaalla, jotka saivat toistuvia emtrisitabiiniannoksia suun kautta, C<sub>max</sub> oli 1,8 ± 0,7 µg/ml (keskiarvo ± SD) (39% CV), vakaan tilan C<sub>min</sub> 0,09 ± 0,07 µg/ml (80%) ja AUC 10,0 ± 3,1 µg·h/ml (31%), kun annosväli oli 24 tuntia.

Kun HIV-1-positiivisille potilaille annettiin suun kautta yksi 300 mg kerta-annos tenofoviiri-disoproksiilifumaraattia tyhjään mahaan, tenofoviirin huippupitoisuudet saavutettiin tunnin kuluessa. C<sub>max</sub>-arvo ja AUC-arvo (keskiarvo ± SD) (% CV) olivat 296 ± 90 ng/ml (30%) ja 2287 ± 685 ng·h/ml (30%). Tenofoviiridisoproksiilifumaraatista saatavan tenofoviirin oraalinen hyötyosuus oli noin 25%, kun lääke otettiin tyhjään mahaan.

*Ruoan vaikutus:* Ruoan vaikutusta Atriplan farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Kun efavirentsikapselit otettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä, efavirentsin keskimääräinen AUC suureni 28% ja C<sub>max</sub> 79% verrattuna tilanteeseen, jossa kapselit otettiin tyhjään mahaan. Kun tenofoviiridisoproksiilifumaraattia ja emtrisitabiinia otettiin joko runsasrasvaisen aterian tai kevyen aterian yhteydessä, tenofoviirin keskimääräinen AUC suureni 35% ja C<sub>max</sub> 15% verrattuna tilanteeseen, jossa lääkkeet otettiin tyhjään mahaan. Emtrisitabiinialtistus ei muuttunut mitenkään.

Atripla tulisi ottaa mieluiten tyhjään mahaan, sillä ruoka saattaa suurentaa efavirentsiä ja suurentaa haittavaikutusten esiintymistiheyttä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos Atripla otetaan tyhjään mahaan, tenofoviirialtistus jää todennäköisesti noin 35% pienemmäksi kuin siinä tapauksessa, että tenofoviiridisoproksiilifumaraatti otettaisiin erikseen ja aterian yhteydessä. Edelleen käynnissä olevasta kliinisestä tutkimuksesta (AI266073) 24 viikon ajalta saadut tiedot osoittivat virologisen vasteen säilyvän potilailla, joilla yhdistelmähoito retroviruslääkkeillä oli saanut aikaan stabiilin vasteen ja jotka siirtyivät sen jälkeen käyttämään Atriplaa, joka suositeltiin otettavaksi tyhjään mahaan. Tällä hetkellä kliinisistä Atripla-tutkimuksista ei ole tietoa 24 viikkoa pidemmältä ajalta (ks. kohta 5.1).

*Jakautuminen:* efavirensi sitoutuu suuressa määrin (> 99%) ihmisen plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

Emtrisitabiini sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* < 4-prosenttisesti ja pitoisuuksista riippumatta alueella 0,02–200 µg/ml. Laskimoon annetun emtrisitabiinin jakautumistilavuus oli noin 1,4 l/kg. Suun kautta annettu emtrisitabiini jakautuu laajalti koko elimistöön. Plasman ja veren pitoisuuksien suhdeluku oli keskimäärin noin 1,0 ja siemennesteen ja plasman pitoisuuksien suhdeluku noin 4,0.

*In vitro* tenofoviiri sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin < 0,7-prosenttisesti ja seerumin proteiineihin 7,2-prosenttisesti tenofoviirin pitoisuusalueella 0,01–25 µg/ml. Laskimoon annetun tenofoviirin jakautumistilavuus oli noin 800 ml/kg. Suun kautta annettu tenofoviiri jakautuu laajalti koko elimistöön.

*Biotransformaatio:* ihmisillä tehdyt tutkimukset ja *in vitro* -tutkimukset, joissa käytettiin ihmisen maksan mikrosomeja, ovat osoittaneet, että efavirensi metaboloituu pääasiassa P450-sytokromijärjestelmän kautta hydroksyloituneiksi metaboliiteiksi, jotka glukuronisoituvat edelleen. Näillä metaboliiteilla ei ole juurikaan vaikutusta HIV-1-virukseen. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että efavirensin metabolia tapahtuu pääasiassa CYP3A4- ja CYP2B6-isoentsyymien kautta ja että efavirensi estää CYP450-isoentsyymejä 2C9, 2C19 ja 3A4. *In vitro* -tutkimuksissa efavirensi ei estänyt CYP2E1-isoentsyymiä ja esti CYP2D6- ja CYP1A2-isoentsyymejä vain pitoisuuksina, jotka olivat huomattavasti kliinisiä pitoisuuksia suuremmat.

Efavirensin pitoisuudet plasmassa voivat olla tavallista suuremmat, jos potilaalla on CYP2B6-isoentsyymien homotsygoottinen G516T-geeni-muunnos. Tämän yhteyden kliinistä merkitystä ei tunneta, mutta efavirensiin liittyvät haittatapahtumat saattavat olla näillä potilailla tavallista yleisempiä ja vaikeampia.

Efavirensin on osoitettu indusoivan CYP450-entsyymien toimintaa ja näin ollen myös omaa metaboliaansa. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin 10 vuorokauden ajan efavirensia annoksena 200–400 mg/vrk, lääkkeen kumulaatio jäi odotettua alhaisemmaksi (22–42% alhaisemmaksi) ja terminaalinen puoliintumisaika lyhyemmäksi, 40–55 tuntiin (kerta-annoksen puoliintumisaika on 52–76 tuntia).

Emtrisitabiini metaboloituu vain vähäisessä määrin. Emtrisitabiinin biotransformaation aikana sen tioliosio oksidoituu 3'-sulfoksididiastereomeereiksi (noin 9% annoksesta) ja konjugoituu glukuronihapon kanssa, jonka seurauksena muodostuu 2'-O-glukuronidia (noin 4% annoksesta). *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, etteivät tenofoviiridisoproksiilifumaraatti ja tenofoviiri ole CYP450-entsyymien substraatteja. Emtrisitabiini ja tenofoviiri eivät myöskään estäneet lääkkeiden biotransformaation osallistuvien tärkeiden ihmisen CYP450-isoentsyymien välityksellä tapahtuvaa lääkemetaboliaa *in vitro*. Emtrisitabiini ei myöskään estänyt glukuronidaatiosta vastaavaa uridiini-5'-difosfoglukuronyylitransferaasientsyymiä.

*Eliminaatio:* efavirensin terminaalinen puoliintumisaika on suhteellisen pitkä. Kerta-annoksen jälkeen se on vähintään 52 tuntia (ks. myös edellä kuvatun bioekvivalenssitutkimuksen tiedot) ja toistuvassa annostelussa 40–55 tuntia. Noin 14–34% radioaktiivisesti merkitystä efavirensiannoksesta erittyi virtsaan. Alle 1% annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomassa muodossa olevana efavirensina.

Suun kautta otetun emtrisitabiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 10 tuntia. Emtrisitabiini eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, ja koko annos erittyy virtsaan (noin 86%) ja ulosteeseen (noin 14%). 13% emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena metaboliittina. Emtrisitabiinin systeeminen puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min.

Suun kautta otetun tenofoviirin eliminaation puoliintumisaika on noin 12–18 tuntia. Tenofoviiri eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta sekä suodattamalla että tubuluksissa tapahtuvan aktiivisen kuljetusmekanismin kautta. Noin 70–80% laskimoon annetusta annoksesta erittyy virtsaan

muuttumattomassa muodossa olevana tenofoviirina. Tenofoviirin näennäinen puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min. Munuaispuhdistuman on arvioitu olevan noin 210 ml/min, mikä ylittää glomerulusten suodatusnopeuden. Tämä viittaa siihen, että tubulusten kautta tapahtuvalla aktiivisella erityksellä on tärkeä rooli tenofoviirin eliminaatiossa.

*Ikä, sukupuoli ja etninen alkuperä:* emtrisitabiinin ja tenofoviirin farmakokinetiikka on samankaltaista sekä mies- että naispotilailla. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että naisten sekä Aasiasta ja Tyynenmeren saarilta kotoisin olevien potilaiden efavirensialtistus saattaa olla tavallista suurempi, mutta nämä potilaat sietävät efavirensia ilmeisesti yhtä hyvin kuin muutkin.

Efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) potilailla.

Atriplan farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu imeväisillä eikä vanhemmilla lapsilla (ks. kohta 4.2).

*Munuaisten vajaatoiminta:* (samanaikaisesti erillisinä valmisteina tai Atripla-valmisteena annetun) efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu HIV-positiivisilla potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

Farmakokineettiset parametrit määritettiin sen jälkeen, kun eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville HIV-negatiivisille potilaille annettiin kerta-annoksena 200 mg emtrisitabiinia tai 245 mg tenofoviiridisoproksiilia erillisinä valmisteina. Munuaisten vajaatoiminnan vaikeusaste määritettiin lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuman perusteella (määritelmä: kreatiniinipuhdistuma > 80 ml/min = normaali munuaistoiminta, kreatiniinipuhdistuma 50–79 ml/min = lievä munuaisten vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min = keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma 10–29 ml/min = vaikea munuaisten vajaatoiminta).

Keskimääräinen emtrisitabiinialtistus (% CV) oli 12 µg•h/ml (25%) henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli normaali, ja nousi arvoon 20 µg•h/ml (6%) lievässä munuaisten vajaatoiminnassa, arvoon 25 µg•h/ml (23%) keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa ja arvoon 34 µg•h/ml (6%) vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa.

Keskimääräinen tenofoviirialtistus (% CV) oli 2 185 ng•h/ml (12%) henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli normaali, ja nousi arvoon 3 064 ng•h/ml (30%) lievässä munuaisten vajaatoiminnassa, arvoon 6 009 ng•h/ml (42%) keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa ja arvoon 15 985 ng•h/ml (45%) vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa.

Hemodialyysyä vaativaa loppuvaiheen munuaistautia sairastavien potilaiden emtrisitabiini- ja tenofoviirialtistukset nousivat tuntuvasti dialyysikertojen välillä. Emtrisitabiinialtistus suureni 72 tunnissa arvoon 53 µg•h/ml (19%) ja tenofoviirialtistus taas 48 tunnissa arvoon 42 857 ng•h/ml (29%).

Efavirensin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Munuaisten vajaatoiminnan vaikutus efavirensialtistukseen lienee kuitenkin lähes olematon, sillä alle 1% efavirensi-annoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan.

Atriplaa ei suositella keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) sairastaville potilaille. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattilääkityksen annosväliä on muutettava tavalla, joka ei onnistu yhdistelmätabletteja käytettäessä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

*Maksan vajaatoiminta:* Atriplan farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu HIV-positiivisilla potilailla, joiden maksatoiminta on heikentynyt. Atriplaa tulee antaa varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksasairaus (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Atriplaa ei saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Ainoalla tutkitulla vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastaneella potilaalla efavirentsin puoliintumisaika kaksinkertaistui, joten huomattavasti voimakkaampaa kumulaatiota saattaa esiintyä.

Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on eriasteista maksan vajaatoimintaa mutta ei HBV-infektiota. Yleisesti ottaen emtrisitabiinin farmakokineettiset ominaisuudet olivat HBV-tartunnan saaneilla potilailla samankaltaiset kuin terveillä henkilöillä ja HIV-positiivisilla potilailla.

Tenofoviirisoprosiilifumaraattia annettiin yksi 300 mg kerta-annos HIV-negatiivisille potilaille, jotka sairastivat eriasteista maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokituksen mukaan). Tenofoviirin farmakokinetiikka ei muuttunut olennaisesti maksan vajaatoimintapotilailla, mikä viittaa siihen, ettei näiden potilaiden tenofoviirisoprosiilifumaraattiannosta tarvitse muuttaa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kun tiineille makakiapinoille annettiin efavirentsiä, kolmella sikiöllä/vastasyntyneellä poikasella 20:sta havaittiin epämuodostumia annoksilla, joilla apinoiden plasman efavirentsipitoisuudet olivat samaa luokkaa kuin ihmisillä. Yhdellä sikiöllä todettiin anenkefaliaa ja toispuolista anoftalmiaa sekä sekundaarista kielen liikakasvua, toisella mikro-oftalmiaa ja kolmannella suulakihalkio. Efavirentsi aiheutti sikiöiden resorptiota rotilla. Efavirentsiä saaneiden rottien ja kaniinien sikiöillä ei todettu epämuodostumia.

Emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilifumaraatin lisääntymis-/kehitystoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Efavirentsilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin maksa- ja keuhkokasvainten ilmaantuvuuden suurenemista naarashiirillä, mutta ei uroshiirillä. Kasvainten syntymekanismia ja mahdollista merkitystä ihmisille ei tunneta. Uroshiirillä sekä uros- ja naarasrotilla tehtyjen karsinogeenisuustutkimusten tulokset olivat efavirentsin osalta negatiiviset. Ei tiedetä, onko efavirentsi karsinogeeninen ihmisillä, mutta näiden tutkimustulosten perusteella efavirentsin kliininen hyöty on kuitenkin suurempi kuin sen mahdolliset karsinogeeniset vaikutukset.

Tenofoviirisoprosiilifumaraatti ei osoittautunut karsinogeeniseksi rotilla tehdyssä pitkäkestoisessa oraalisessa karsinogeenisuustutkimuksessa. Hiirillä tehdyssä pitkäkestoisessa oraalisessa karsinogeenisuustutkimuksessa todettiin joitakin pohjukaissuolikasvaimia, joiden katsottiin johtuvan todennäköisesti lääkeaineen suurista paikallisista pitoisuuksista ruoansulatuskanavassa annoksella 600 mg/kg/vrk. Kasvainten syntymekanismista ei ole täyttä varmuutta, mutta löydöksillä ei todennäköisesti ole merkitystä ihmisille.

Emtrisitabiini ei osoittautunut karsinogeeniseksi rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa.

Efavirentsilla ja emtrisitabiinilla saatiin negatiivisia tuloksia tavanomaisissa geenitoksisuustutkimuksissa. Tenofoviirisoprosiilifumaraatilla saatiin positiivisia tuloksia kahdessa kolmesta *in vitro* geenitoksisuustutkimuksesta, mutta negatiiviset tulokset *in vivo* mikrotumatestissä. Emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilifumaraatin yhdistelmällä saatiin positiivisia tuloksia *in vitro* hiiren lymfomakokeessa, ja tulokset olivat verrattavissa pelkällä tenofoviirisoprosiilifumaraatilla saatuihin tuloksiin. Emtrisitabiinin ja tenofoviirisoprosiilifumaraatin yhdistelmällä saatiin negatiivisia tuloksia bakteerien käänteismutaatiokokeessa (Amesin testissä).

Biliaarista hyperplasiaa todettiin makakiapinoilla, jotka saivat efavirentsiä  $\geq 1$  vuoden ajan annoksena, jolla saavutettiin keskimäärin noin kaksinkertaiset AUC-arvot suositusannosta saavien ihmisten AUC-arvoihin verrattuna. Biliaarinen hyperplasia väheni, kun lääkkeenanto lopetettiin. Rotilla on todettu biliaarista fibroosia. Joillakin apinoilla todettiin lyhytkestoisia kouristuksia, kun niille annettiin efavirentsiä  $\geq 1$  vuoden ajan annoksina, jotka saivat aikaan 4–13-kertaiset plasman AUC-arvot suositusannosta saavien ihmisten AUC-arvoihin verrattuna (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Tenofoviiridisoproksiilifumaraatilla tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa rotilla, koirilla ja apinoilla todettiin luihin kohdistuvia vaikutuksia ja seerumin fosfaattipitoisuuden pienenemistä. Luutoksisuus ilmeni osteomalasiana (apinoilla) ja luun mineraalitiheyden laskuna (rotilla ja koirilla). Rotilla ja apinoilla tehtyjen tutkimusten löydökset osoittivat, että lääkeaine vähentää fosfaatin imeytymistä suolesta, mikä saattaa johtaa luun mineraalitiheyden laskuun. Näiden toksisten vaikutusten mekanismeja ei täysin ymmärretä.

Kuukauden kestäneessä koiratutkimuksessa emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmään ei liittynyt pahempia toksikologisia vaikutuksia kuin näiden lääkeaineiden käyttöön erikseen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin:*

Kroskarmelloosinatrium  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Magnesiumstearaatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Natriumlauryylisulfaatti

*Kalvopäällyste:*

Musta rautaoksidi  
Punainen rautaoksidi  
Makrogoli 3350  
Poly(vinyylialkoholi)  
Talkki  
Titaanidioksidi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

HDPE-purkki, jossa polypropyleenistä valmistettu lapsiturvallinen korkki ja joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja piidioksidigeeliä sisältävän kuivausaineen.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited  
Unit 13, Stillorgan Industrial Park

Blackrock  
Co. Dublin  
Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/07/430/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13. joulukuuta 2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta  
<http://www.emea.europa.eu/>.