

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atripla® 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 600 mg Efavirenz, 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat).

Sonstige(r) Bestandteil(e):

Jede Filmtablette enthält 1 mmol (23,6 mg) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Rosafarbene, kapselförmige Filmtablette. Auf einer Seite der Tablette ist „123“ aufgeprägt, die andere Seite ist unbedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Atripla ist eine fixe Dosiskombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat. Atripla ist zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) angezeigt, die unter ihrer derzeitigen antiretroviralen Kombinationstherapie seit mehr als drei Monaten virussupprimiert sind mit Plasmakonzentrationen der HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml. Bei den Patienten darf es unter einer früheren antiretroviralen Therapie nicht zu einem virologischen Versagen gekommen sein. Es muss bekannt sein, dass vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Bestandteile von Atripla führen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Der Beleg des Nutzens von Atripla ist in erster Linie durch 48-Wochen-Daten aus einer klinischen Studie belegt, in der Patienten mit stabiler Virussuppression unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie auf Atripla umgestellt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Zur Anwendung von Atripla bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor.

Es liegen keine Daten zur Kombination von Atripla und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) erfahren ist.

Dosierung

Erwachsene: Die empfohlene Dosis Atripla beträgt eine Tablette einmal täglich per os.

Art und Dauer der Anwendung

Es wird empfohlen, dass Atripla unzerkaut mit Wasser geschluckt wird.

Es wird empfohlen, dass Atripla auf nüchternen Magen eingenommen wird, da eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme zu erhöhter Efavirenz-Exposition und damit zu einem Anstieg der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Um die Verträglichkeit von Efavirenz im Hinblick auf ZNS-Nebenwirkungen zu verbessern, wird die Einnahme vor dem Schla-

fengehen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Es ist damit zu rechnen, dass die Exposition gegenüber Tenofovir nach Einnahme von Atripla auf nüchternen Magen um rund 35 % geringer sein wird als nach Einnahme des Einzelwirkstoffs Tenofovirdisoproxilfumarat mit Nahrungsmitteln (siehe Abschnitt 5.2). Bei virussupprimierten Patienten ist zu erwarten, dass dieser Rückgang von begrenzter klinischer Relevanz sein wird (siehe Abschnitt 5.1). Weitere Daten zu den klinischen Auswirkungen der verminderten systemischen Verfügbarkeit werden erwartet.

Kinder und Jugendliche: Atripla wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Ältere Patienten: Atripla sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassung: Wird Atripla in Kombination mit Rifampicin angewendet, so kann eine zusätzliche Gabe von 200 mg Efavirenz pro Tag (800 mg insgesamt) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Niereninsuffizienz: Atripla wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer mittelgradigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min), weil bei dieser Patientengruppe eine Anpassung des Dosierungsintervalls von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat erforderlich ist, die mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung: Die Pharmakokinetik von Atripla wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Patienten mit leichter Lebererkrankung (Klasse A nach Child-Pugh-Turcotte [CPT]) können die normale empfohlene Dosis Atripla erhalten (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Diese Patienten müssen sorgfältig auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Efavirenz, vor allem auf ZNS-Symptome, überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Wenn Atripla bei Patienten, die mit HIV und HBV koinfiziert sind, abgesetzt wird, sollten diese Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Exazerbation der Hepatitis hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es ist wichtig, Atripla nach einem festgelegten Dosierungsschema einzunehmen, um das Vergessen einer Dosis zu vermeiden. Die Patienten sind anzuweisen, dass sie die Einnahme von Atripla möglichst umgehend nachholen, falls sie diese vergessen haben sollten; es sei denn, die nächste Tagesdosis ist in weniger als 12 Stunden fällig. In diesem Fall sind die Patienten anzuweisen, die vergessene Dosis nicht nachzuholen, sondern ihre nächste Dosis zum nächsten regulären Einnahmezeitpunkt einzunehmen.

Für den Fall, dass ein Absetzen der Therapie mit einem der Bestandteile von Atripla angezeigt ist oder falls eine Dosisanpassung notwendig ist, stehen Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat auch als Einzelpräparate zur Verfügung. Bitte beachten Sie in diesem Fall die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (SmPCs) zu diesen Arzneimitteln.

Wenn die Behandlung mit Atripla abgesetzt wird, ist die lange Halbwertszeit von Efavirenz (siehe Abschnitt 5.2) ebenso zu bedenken wie die

lange intrazelluläre Halbwertszeit von Tenofovir und Emtricitabin. Aufgrund von großen Unterschieden von Patient zu Patient bei diesen Parametern und Bedenken hinsichtlich einer Resistenzentwicklung sind die aktuellen Leitlinien für die HIV-Therapie zu Rate zu ziehen; ebenso ist auch der Grund des Therapieabbruchs zu berücksichtigen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

Atripla darf bei Patienten mit schwerer Leberschädigung nicht angewendet werden (CPT-Klasse C) (siehe Abschnitt 5.2).

Atripla darf nicht gleichzeitig mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Pimozid, Bepridil oder Mutterkorn-Alkaloiden (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin) angewendet werden, da Efavirenz über seine Konkurrenz um Cytochrom P450 (CYP) 3A4 zur Hemmung des Metabolismus führen und schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen (z. B. Arrhythmien, verlängerte Sedierung oder Atemdepression) hervorrufen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Aufgrund des Risikos einer Verringerung der Plasmakonzentration und der klinischen Wirkung von Efavirenz dürfen während der Einnahme von Atripla keine pflanzlichen Zubereitungen eingenommen werden, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

Efavirenz verringert die Voriconazol-Plasmakonzentration signifikant, während Voriconazol die Efavirenz-Plasmakonzentration signifikant erhöht. Da Atripla ein Fixkombinationspräparat ist, kann die Efavirenz-Dosis nicht verändert werden. Voriconazol und Atripla dürfen daher nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein: Atripla darf als Fixkombination nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die einen seiner Wirkstoffe enthalten (Efavirenz, Emtricitabin, Tenofovirdisoproxilfumarat). Aufgrund der Ähnlichkeit mit Emtricitabin dürfen keine anderen Cytidin-Analoga wie Lamivudin gleichzeitig mit Atripla angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Atripla darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.

Die derzeit verfügbaren Daten von Patienten mit PI-basierter antiretroviraler Therapie zeigen, dass ein Wechsel zu Atripla zu einer Verminderung des Therapieansprechens führen kann (siehe Abschnitt 5.1). Diese Patienten müssen sorgfältig auf Anstiege der Viruslast und, da sich das Sicherheitsprofil von Efavirenz von dem der Proteaseinhibitoren unterscheidet, auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Laktatazidose: In Zusammenhang mit der Anwendung von Nukleosid-Analoga wurde über Laktatazidosen berichtet, die gewöhnlich mit einer Hepatosteatose einhergehen. Zu den Frühsymptomen (symptomatische Hyperlaktatämie) gehören unter anderem leichte gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifisches Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, respiratorische

Symptome (schnelles bzw. tiefes Atmen) und neurologische Symptome (einschließlich motorischer Schwäche). Die Laktatazidose hat eine hohe Mortalität und kann mit einer Pankreatitis oder mit Leber- oder Nierenversagen einhergehen. Im Allgemeinen trat die Laktatazidose nach einigen bis mehreren Behandlungsmonaten auf.

Die Behandlung mit Nukleosid-Analoga soll bei Auftreten einer symptomatischen Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, bei progredienter Hepatomegalie oder bei rasch ansteigenden Transaminasewerten abgesetzt werden.

Besondere Vorsicht ist angezeigt bei der Anwendung von Nukleosid-Analoga bei Patienten (vor allem adipösen Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für Lebererkrankungen oder Hepatosteatose (dazu zählen auch die Einnahme bestimmter Arzneimittel und Alkoholkonsum). Koinfektionen mit Hepatitis C sowie die Behandlung mit alpha-Interferon und Ribavirin stellen möglicherweise ein besonderes Risiko dar.

Patienten mit einem erhöhten Risiko müssen besonders sorgfältig überwacht werden.

Opportunistische Infektionen: Patienten, die Atripla oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können weiterhin opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist eine fortlaufende engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.

HIV-Übertragung: Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass antiretrovirale Therapien, einschließlich Atripla, das Risiko einer HIV-Übertragung auf andere durch sexuellen Kontakt oder kontaminiertes Blut nicht verhindern. Angemessene Vorsichtsmaßnahmen müssen weiterhin getroffen werden.

Lebererkrankung: Die Pharmakokinetik, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Atripla wurden nicht bei Patienten mit vorbestehenden relevanten Leberfunktionsstörungen geprüft (siehe Abschnitt 5.2). Atripla ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3) kontraindiziert und wird für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Da Efavirenz vor allem durch das Cytochrom-P450-(CYP450)-System metabolisiert wird, ist bei der Anwendung von Atripla bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten. Diese Patienten müssen sorgfältig auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Efavirenz, vor allem auf ZNS-Symptome, überwacht werden. Zur Beurteilung ihrer Lebererkrankung sollten in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis, zeigen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie häufiger Veränderungen der Leberwerte und müssen gemäß üblicher Praxis überwacht werden. Bei Hinweisen auf eine Verschlimmerung der Lebererkrankung oder einem dauerhaften Anstieg der Serumtransaminasen auf mehr als das 5-fache der Obergrenze

des Normbereichs muss der Nutzen der Fortsetzung der Therapie mit Atripla gegenüber den möglichen Risiken einer signifikanten Lebertoxizität abgewogen werden. Bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die andere mit Lebertoxizität assoziierte Arzneimittel erhalten, wird außerdem die Überwachung der Leberenzyme empfohlen.

Leberreaktionen: Es gibt Berichte nach Marktzulassung über Leberversagen auch bei Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung oder andere erkennbare Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung der Leberenzyme sollte bei allen Patienten unabhängig von einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung oder anderen Risikofaktoren in Betracht gezogen werden.

HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B-(HBV)- oder Hepatitis-C-(HCV)-Koinfektion: Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf.

Für eine optimale Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit HBV-Koinfektion sollten Ärzte die aktuellen HIV-Therapieleitlinien beachten.

Bitte beachten Sie bei einer gleichzeitigen antiviralen Therapie einer Hepatitis B oder C auch die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale dieser Arzneimittel.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Atripla bei der Therapie der chronischen HBV-Infektion wurde nicht untersucht. In pharmakodynamischen Studien haben Emtricitabin und Tenofovir einzeln und in Kombination eine Aktivität gegen HBV gezeigt (siehe Abschnitt 5.1). Begrenzte klinische Erfahrungen deuten darauf hin, dass Emtricitabin und Tenofovir disoproxilfumarat eine Aktivität gegen HBV aufweisen, wenn sie im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Kontrolle der HIV-Infektion angewendet werden. Das Absetzen der Therapie mit Atripla bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, bei denen Atripla abgesetzt wird, müssen mindestens vier Monate nach Beendigung der Behandlung mit Atripla sorgfältig klinisch und durch Laboruntersuchungen überwacht werden. Eine erneute Hepatitis-B-Therapie kann erforderlich sein. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird ein Behandlungsabbruch nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.

Psychiatrische Symptome: Über psychiatrische Nebenwirkungen ist bei Patienten berichtet worden, die mit Efavirenz behandelt wurden. Bei Patienten mit psychiatrischen Störungen in der Anamnese scheint ein größeres Risiko für diese schweren psychiatrischen Nebenwirkungen zu bestehen. Insbesondere waren schwere Depressionen häufiger bei Patienten mit Depressionen in der Anamnese. Es liegen auch Berichte aus der Zeit nach der Marktzulassung zu schwerer Depression, Tod durch Suizid, Wahnvorstellungen und psychotischen Störungen vor. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden,

dass sie beim Auftreten von Symptomen wie schwerer Depression, Psychose oder Suizidgedanken sofort ihren Arzt/ihre Ärztin kontaktieren sollten, um die Möglichkeit zu prüfen, ob diese Symptome auf die Anwendung von Efavirenz zurückzuführen sind, und wenn ja, ob die Risiken der Therapiefortsetzung den Nutzen überwiegen (siehe Abschnitt 4.8).

ZNS-Symptome: Bei Patienten, die in klinischen Studien täglich 600 mg Efavirenz erhielten, wurden häufig unter anderem Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen und abnormes Träumen beobachtet. Schwindel trat auch in klinischen Studien mit Emtricitabin und Tenofovir disoproxilfumarat auf. In Studien mit Emtricitabin wurde zudem über Kopfschmerzen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Gewöhnlich treten Efavirenz-assoziierte ZNS-Symptome während der ersten ein oder zwei Tage der Therapie auf und verschwinden im Allgemeinen nach den ersten zwei bis vier Wochen. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass sich diese gängigen Symptome, wenn sie überhaupt auftreten, wahrscheinlich mit fortgesetzter Therapie bessern und nicht auf ein anschließendes Auftreten der weniger häufigen psychiatrischen Symptome hinweisen.

Anfälle: Bei mit Efavirenz behandelten Patienten sind Krampfanfälle beobachtet worden, im Allgemeinen bei Patienten mit bekannter Anfallsanamnese. Bei Patienten, die gleichzeitig ein hauptsächlich über die Leber metabolisiertes Antikonvulsivum wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital erhalten, kann eine periodische Überwachung der Plasmaspiegel erforderlich sein. In einer Arzneimittel-Interaktionsstudie wurden die Plasmakonzentrationen von Carbamazepin bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin und Efavirenz gesenkt (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist bei allen Patienten mit Anfällen in der Anamnese geboten.

Nierenfunktionsstörung: Atripla wird für Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen, da bei dieser Patientengruppe eine Anpassung der Dosierung von Emtricitabin und Tenofovir disoproxilfumarat erforderlich ist, die mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel ist die Einnahme von Atripla zu vermeiden. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Atripla und nephrotoxischen Wirkstoffen (z. B. Aminoglykoside, Amphotericin B, Fosfarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir, Interleukin-2) unvermeidbar ist, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden in der klinischen Praxis im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofovir disoproxilfumarat berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Atripla zu berechnen und auch die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) alle vier Wochen während des ersten Behandlungsjahres und danach alle drei Monate zu überwachen. Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung in der Anamnese und bei Patienten mit erhöhtem

Risiko für eine Nierenfunktionsstörung, einschließlich Patienten, bei denen bereits während der Einnahme von Adefovirdipivoxil renale Ereignisse beobachtet worden sind, sollte eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erwogen werden.

Bei allen Patienten mit einem Serumphosphat Spiegel $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) oder einer auf < 50 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance, die Atripla erhalten, muss die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe „Proximale Tubulopathie“ in Abschnitt 4.8). Da Atripla ein Kombinationspräparat ist und die Dosierungsintervalle der einzelnen Wirkstoffe nicht verändert werden können, muss Atripla abgesetzt werden, wenn eine Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min bestätigt ist oder der Serumphosphat Spiegel auf $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist. Für den Fall, dass ein Absetzen der Therapie mit einem der Bestandteile von Atripla angezeigt ist oder falls eine Dosisanpassung notwendig ist, stehen Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat auch als Einzelpräparate zur Verfügung.

Hautreaktionen: Bei Anwendung der einzelnen Komponenten von Atripla sind leichte bis mittelgradige Exantheme beobachtet worden. Efavirenz-assoziierte Exantheme klangen unter Fortsetzung der Therapie im Allgemeinen wieder ab. Geeignete Antihistaminika und/oder Kortikosteroide können die Verträglichkeit erhöhen und den Rückgang des Exanthems beschleunigen. Ein schwerwiegendes Exanthem mit Blasenbildung, feuchter Abschuppung (Desquamation) oder Ulzeration der Haut wurde bei weniger als 1 % der mit Efavirenz behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8.). Die Inzidenz von Erythema multiforme oder Stevens-Johnson-Syndrom lag bei ca. 0,1 %. Die Therapie mit Atripla ist bei Auftreten eines schwerwiegenden Exanthems mit Blasenbildung, Abschuppung der Haut, Beteiligung der Schleimhaut oder Fieber abzusetzen. Die Erfahrungen mit Efavirenz bei Patienten, die andere antiretrovirale Wirkstoffe der NNRTI-Klasse abgesetzt haben, sind begrenzt. Atripla wird nicht für Patienten empfohlen, bei denen während der Einnahme von NNRTI eine lebensbedrohliche Hautreaktion (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom) auftrat.

Lipodystrophie und Stoffwechselstörungen: Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Körperfett-Umverteilung (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Zusammenhang gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und Proteasehemmern (PI) sowie der Lipomatose und nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTI) hergestellt. Patientenspezifische Faktoren wie höheres Alter und arzneimittelspezifische Faktoren, wie die längere Dauer der antiretroviralen Therapie und damit einhergehende Stoffwechselstörungen wurden mit einem erhöhten Lipodystrophie-Risiko in Verbindung gebracht. Im Rahmen der klinischen Untersuchung muss der Patient auch auf körperliche Anzeichen einer Fettumverteilung untersucht werden. Eine Bestimmung der

Serumlipide und des Blutzuckers beim nüchternen Patienten sollte erwogen werden. Störungen des Fettgehalts sollten je nach klinischer Notwendigkeit behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Nahrungseffekte: Die Einnahme von Atripla mit Nahrungsmitteln kann die Efavirenz-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 5.2) und zu einem Anstieg in der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, Atripla auf nüchternen Magen, vorzugsweise vor dem Schlafengehen, einzunehmen.

Mitochondriale Dysfunktion: Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten unerwünschten Ereignisse waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse sind meistens vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht werden und soll im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumonie verursacht durch *Pneumocystis jirovecii* (frühere Bezeichnung: *Pneumocystis carinii*). Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten und falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Osteonekrose: Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Knochen: In einer kontrollierten klinischen Studie über 144 Wochen, die Tenofoviridisoproxil-

umarat mit Stavudin jeweils in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten verglichen, wurde in beiden Behandlungsgruppen ein leichtes Absinken der Knochenmineraldichte der Hüfte und Wirbelsäule beobachtet. Das Absinken der Knochenmineraldichte in der Wirbelsäule und die Veränderungen der Knochen-Biomarker gegenüber dem Ausgangswert waren nach 144 Wochen in der mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Patientengruppe signifikant größer. Das Absinken der Knochenmineraldichte der Hüfte war in dieser Gruppe bis zur Woche 96 signifikant größer. Es bestand allerdings kein erhöhtes Frakturrisiko und kein Anzeichen auf klinisch relevante Knochenanomalien in Woche 144.

Knochenanomalien (selten als Mitursache bei Frakturen) können mit einer proximalen renalen Tubulopathie assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf Knochenanomalien sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

Weitere antiretrovirale Wirkstoffe: Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Atripla in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor.

Didanosin: Die gleichzeitige Einnahme von Atripla und Didanosin wird nicht empfohlen, da die Didanosin-Exposition bei gleichzeitiger Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat signifikant ansteigt (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit HIV-1-Mutationen: Atripla soll nicht bei Patienten angewendet werden, deren Viren eine K65R-, M184V/I- oder K103N-Mutation aufweisen (siehe Abschnitte 4.1 und 5.1).

Ältere Patienten: Da eine nicht ausreichende Anzahl älterer Patienten in klinischen Studien zu den Wirkstoffen von Atripla untersucht wurde, konnte nicht bestimmt werden, ob diese anders als jüngere Patienten ansprechen. Angesichts des häufigeren Vorkommens von Leber- und Nierenfunktionsstörungen bei älteren Patienten sollte Atripla bei dieser Patientengruppe mit besonderer Vorsicht verschrieben werden.

Sonstige Bestandteile: Dieses Arzneimittel enthält 1 mmol (23,6 mg) Natrium pro Dosis, was bei Patienten, die eine kontrollierte Kochsalz-(natrium)arme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden sollte.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Atripla durchgeführt. Da Atripla Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat enthält, können alle Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe ermittelt wurden, auch unter Atripla auftreten. Wechselwirkungsstudien mit diesen Wirkstoffen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Atripla als Fixkombination sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die einen der Wirkstoffe Efavirenz, Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) enthalten. Aufgrund der Ähnlichkeit mit Emtricitabin sind gleichzeitig mit Atripla keine anderen Cytidin-Analoga wie Lamivudin anzuwenden. Atripla darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.

Efavirenz ist ein CYP3A4-Induktor und ein Inhibitor einiger CYP450-Isoenzyme, einschließlich

CYP3A4 (siehe Abschnitt 5.2). Andere Verbindungen, die Substrate für CYP3A4 sind, können bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz verminderte Plasmakonzentrationen aufweisen. Die gleichzeitige Einnahme von Efavirenz mit Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln, die die CYP3A4-Aktivität beeinflussen (beispielsweise Grapefruitsaft), kann auch die Efavirenz-Exposition verändern. *In-vitro*-Studien und klinische pharmakokinetische Wechselwirkungsstudien zeigen, dass das Risiko CYP450-vermittelter Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat und anderen Arzneimitteln gering ist.

Wechselwirkung mit dem Cannabinoid-Test: Efavirenz bindet nicht an Cannabinoid-Rezeptoren. Es wurden falsch-positive Ergebnisse des Cannabinoid-Tests im Urin von nicht-infizierten Probanden berichtet, die Efavirenz erhielten. Falsch-positive Testergebnisse sind nur beim CEDIA DAU Multilevel THC Assay beobachtet worden, der für das Screening verwendet wurde, und nicht bei anderen verwendeten Cannabinoid-Assays, einschließlich der Tests zur Bestätigung der positiven Ergebnisse.

Gegenanzeigen für die gleichzeitige Anwendung
Atripla darf nicht gleichzeitig mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Triazolam, Pimozid, Bepridil oder Mutterkorn-Alkaloiden (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylethylergometrin) angewendet werden, da die Hemmung des Metabolismus dieser Arzneimittel zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Ereignissen führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Voriconazol: Die gleichzeitige Anwendung von Standarddosen von Efavirenz und Voriconazol ist kontraindiziert. Da Atripla ein Fixkombinationspräparat ist, kann die Efavirenz-Dosis nicht verändert werden; Voriconazol und Atripla dürfen daher nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und Tabelle 1).

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*): Die gleichzeitige Einnahme von Atripla und Johanniskraut bzw. pflanzlichen Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, ist kontraindiziert. Der Plasmaspiegel von Efavirenz kann durch die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut verringert werden. Dies beruht auf der Induktion von Arzneimittel-verstoffwechelnden Enzymen und/oder Transportproteinen durch Johanniskraut. Wenn ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, muss das Johanniskraut abgesetzt, die Viruslast überprüft und, wenn möglich, der Plasmaspiegel von Efavirenz bestimmt werden. Der Plasmaspiegel von Efavirenz kann nach Absetzen von Johanniskraut ansteigen. Die induzierende Wirkung von Johanniskraut kann nach Absetzen der Behandlung über mindestens 2 Wochen anhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Atazanavir/Ritonavir: Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Dosierungsempfehlung für Atazanavir/Ritonavir in Kombination mit Atripla zu geben. Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Atripla wird daher nicht empfohlen (siehe Tabelle 1).

Didanosin: Die gleichzeitige Einnahme von Atripla und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 1).

Renal ausgeschiedene Arzneimittel: Da Emtricitabin und Tenofovir hauptsächlich über die Nie-

ren ausgeschieden werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Atripla und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder die um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren (z. B. Cidofovir), zu einer Erhöhung der Serumkonzentrationen von Emtricitabin, Tenofovir und/oder den gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln führen.

Die Anwendung von Atripla ist zu vermeiden bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel. Dazu gehören unter anderem: Aminoglykoside, Amphotericin B, Fosfarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2 (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen den Bestandteilen von Atripla und Proteasehemmern, anderen antiretroviralen Arzneimitteln als Proteasehemmern sowie anderen nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in der Tabelle 1 auf Seite 5 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „b.i.d.“ zweimal täglich, „q.d.“ einmal täglich und „q8h“ alle 8 Stunden. Wenn verfügbar, sind die 90 %-Konfidenzintervalle in Klammern angegeben.

Studien zu sonstigen Arzneimitteln: Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Azithromycin, Cetirizin, Fosamprenavir/Ritonavir, Lorazepam, Nelfinavir, Zidovudin, Aluminium-/Magnesiumhydroxid-Antazida, Famotidin oder Fluconazol verursachte keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen. Das Wechselwirkungspotential zwischen Efavirenz und anderen Azol-Antimykotika wie Ketoconazol ist nicht untersucht worden.

Die gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin mit Stavudin, Zidovudin oder Famciclovir verursachte keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit Emtricitabin, Nelfinavir oder Ribavirin verursachte ebenfalls keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Atripla darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (d. h. wenn es keine geeigneten anderen Therapieoptionen gibt).

Frauen im gebärfähigen Alter: Mit Atripla behandelte Frauen sollten eine Schwangerschaft vermeiden. Während der Behandlung mit Atripla sollte in Kombination mit anderen empfängnisverhütenden Methoden (wie zum Beispiel oralen oder anderen hormonellen Kontrazeptiva) immer eine Barriere-Methode angewendet werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Efavirenz werden geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung für einen Zeitraum von 12 Wochen nach Absetzen von Atripla empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten sich einem Schwangerschaftstest unterziehen, bevor sie die Therapie mit Atripla beginnen.

Schwangerschaft: Es liegen keine hinreichenden oder gut kontrollierten Studien zu Atripla oder seinen Komponenten bei Schwangeren vor. Gemäß den Erkenntnissen seit der Markteinführung aus dem Register zur antiretroviralen Therapie während der Schwangerschaft wurden prospektiv für die Ergebnisse von mehr als 400 Schwangerschaften mit Efavirenz-Exposition im

ersten Trimenon als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie keine spezifischen Missbildungsmuster gemeldet. In diesem Register wurde über eine geringe Anzahl von Fällen von Neuralrohrdefekten, einschließlich Meningomyelocele, berichtet. Die meisten Neuralrohrdefekte waren retrospektiv gemeldete Einzelfälle, bei denen ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen, aber auch nicht nachgewiesen werden kann. Tierexperimentelle Studien zu Efavirenz haben Reproduktionstoxizität einschließlich deutlich teratogener Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit: In Studien mit Ratten konnte nachgewiesen werden, dass Efavirenz und Tenofovir in die Muttermilch übergehen; dabei war die Efavirenz-Konzentration deutlich höher als im mütterlichen Plasma. Es ist nicht bekannt, ob Efavirenz, Emtricitabin oder Tenofovir auch in die menschliche Muttermilch übergehen. Aufgrund der Gefahr einer HIV-Übertragung und der Möglichkeit schwerer Nebenwirkungen beim Säugling sollen Mütter angewiesen werden, auf das Stillen zu verzichten, wenn sie Atripla einnehmen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es ist jedoch sowohl im Zusammenhang mit Efavirenz als auch mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat über Schwindelgefühle berichtet worden. Efavirenz kann auch Konzentrationsstörungen und/oder Schläfrigkeit hervorrufen. Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten dieser Symptome von der Ausübung potentiell gefährlicher Tätigkeiten wie der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen abzusehen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Kombination von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat wurde bei 460 Patienten entweder als Fixkombination in einer Tablette Atripla (Studie AI266073) oder als Kombination der Einzelarzneimittel (Studie GS-01-934) untersucht. Die Nebenwirkungen entsprachen im Allgemeinen denjenigen, die in vorausgegangenen Studien mit den einzelnen Wirkstoffen beobachtet worden sind. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bei Patienten, die bis zu 48 Wochen in der Studie AI266073 behandelt wurden und für die ein Zusammenhang mit Atripla als möglich oder wahrscheinlich erachtet wurde, waren psychiatrische Erkrankungen (16 %), Erkrankungen des Nervensystems (13 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (7 %).

Es wurde über schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, neuropsychiatrische Nebenwirkungen (einschließlich schwerer Depression, Tod durch Suizid, psychoseähnlicher Störungen und Krampfanfälle), schwere Leberreaktionen sowie Pankreatitis und Laktatazidose (mitunter tödlich) berichtet.

In seltenen Fällen wurde auch über Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen und proximale renale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenanomalien (selten als Mitursache bei Frakturen),

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Bestandteilen von Atripla und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Atripla (Efavirenz 600 mg, Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
ANTIINFJEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
Proteasehemmer		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 bis ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 bis ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 bis ↑ 10) Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Tenofovir führte zu einer erhöhten Tenofovir-Exposition. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken.	Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir und Atripla wird nicht empfohlen.
Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., jeweils mit Nahrungsmitteln eingenommen)	Atazanavir (abends eingenommen): AUC: ↔* (↓ 9 % bis ↑ 10 %) C _{max} : ↑ 17 %* (↑ 8 bis ↑ 27) C _{min} : ↓ 42 %* (↓ 31 bis ↓ 51)	
Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., jeweils mit Nahrungsmitteln eingenommen)	Atazanavir (abends eingenommen): AUC: ↔*/** (↓ 10 % bis ↑ 26 %) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 % bis ↑ 26 %) C _{min} : ↑ 12 %*/** (↓ 16 bis ↑ 49) (Induktion von CYP3A4). * Im Vergleich mit Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg q.d. am Abend ohne Efavirenz. Diese Abnahme der Atazanavir C _{min} könnte einen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit von Atazanavir haben. ** gestützt auf historische Daten. Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Atazanavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.	
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Darunavir/Ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.) * weniger als die empfohlene Dosis	Darunavir: AUC: ↓ 13 % C _{min} : ↓ 31 % (Induktion von CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % C _{min} : ↑ 17 % (Hemmung von CYP3A4)	Die klinische Bedeutung der Änderungen der Darunavir- und Efavirenz-Konzentrationen wurde nicht untersucht. Ähnliche Ergebnisse werden mit der zugelassenen Dosierung von Darunavir/Ritonavir 600/100 mg b.i.d. erwartet. Darunavir/Ritonavir sollte mit Vorsicht in Kombination mit Atripla angewendet werden. Siehe Ritonavir weiter unten. Eine Überwachung der Nierenfunktion kann angezeigt sein, insbesondere bei Patienten mit einer systemischen oder renalen Grunderkrankung oder bei Patienten, die nephrotoxische Wirkstoffe einnehmen.
Darunavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./300 mg q.d.) * weniger als die empfohlene Dosis	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Aufgrund der unterschiedlichen Eliminationswege sind keine Wechselwirkungen zu erwarten.	
Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.	Atripla und Fosamprenavir/Ritonavir können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. Siehe Ritonavir weiter unten.
Fosamprenavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Fosamprenavir/Ritonavir/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

<p>Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)</p>	<p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31 % (↓ 8 bis ↓ 47) C_{min}: ↓ 40 % Eine ähnliche Reduktion der Indinavirexposition wurde beobachtet, wenn Indinavir 1.000 mg q8h mit Efavirenz 600 mg q.d. gegeben wurde. (Induktion von CYP3A4) Für die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und niedrig dosiertem Ritonavir in Kombination mit einem Proteasehemmer wird auf den nachstehenden Abschnitt über Ritonavir verwiesen.</p>	<p>Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Dosierungsempfehlung für eine Anwendung von Indinavir in Kombination mit Atripla zu geben. Da die klinische Bedeutung von erniedrigten Indinavir-Konzentrationen nicht bekannt ist, sollte das Ausmaß dieser beobachteten pharmakokinetischen Interaktion berücksichtigt werden, wenn ein Therapieschema gewählt wird, das sowohl Indinavir als auch den Atripla-Bestandteil Efavirenz enthält.</p>
<p>Indinavir/Emtricitabin (800 mg q8h/200 mg q.d.)</p>	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
<p>Indinavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (800 mg q8h/300 mg q.d.)</p>	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
<p>Lopinavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./300 mg q.d.)</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 bis ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % (↑ 37 bis ↑ 66) Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken.</p>	<p>Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Dosierungsempfehlung für eine Anwendung von Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit Atripla zu geben. Die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir und Atripla wird nicht empfohlen.</p>
<p>Lopinavir/Ritonavir Weichkapseln oder Lösung zum Einnehmen/Efavirenz</p>	<p>Erhebliche Abnahme der Lopinavir-Exposition, die eine Dosisanpassung von Lopinavir/Ritonavir erforderlich macht. Bei Kombination mit Efavirenz und zwei NRTIs führte eine Dosis von 533/133 mg Lopinavir/Ritonavir (Weichkapseln) zweimal täglich zu vergleichbaren Lopinavir-Plasmakonzentrationen wie Lopinavir/Ritonavir (Weichkapseln) 400/100 mg zweimal täglich ohne Efavirenz (historische Daten).</p>	
<p>Lopinavir/Ritonavir Tabletten/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Lopinavir-Konzentration: ↓ 30-40 % Lopinavir-Konzentrationen: ähnlich wie Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich ohne Efavirenz. In Kombination mit Efavirenz ist eine Dosisanpassung für Lopinavir/Ritonavir erforderlich. Für die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und niedrig dosiertem Ritonavir in Kombination mit einem Proteasehemmer wird auf den nachstehenden Abschnitt über Ritonavir verwiesen.</p>	
<p>Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin</p>	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p>	

Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonavir: Morgen-AUC: ↑ 18 % (↑ 6 bis ↑ 33) Abend-AUC: ↔ Morgen-C _{max} : ↑ 24 % (↑ 12 bis ↑ 38) Abend-C _{max} : ↔ Morgen-C _{min} : ↑ 42 % (↑ 9 bis ↑ 86) Abend-C _{min} : ↑ 24 % (↑ 3 bis ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21 % (↑ 10 bis ↑ 34) C _{max} : ↑ 14 % (↑ 4 bis ↑ 26) C _{min} : ↑ 25 % (↑ 7 bis ↑ 46) (Hemmung der CYP-vermittelten oxidativen Metabolisierung) Die Kombination aus Efavirenz und Ritonavir 500 mg oder 600 mg zweimal täglich erwies sich als nicht gut verträglich (unter anderem traten Schwindel, Übelkeit, Parästhesien und erhöhte Leberenzymwerte auf). Es liegen keine ausreichenden Daten zur Verträglichkeit von Efavirenz in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg ein- oder zweimal täglich) vor.	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir in einer Dosierung von 600 mg und Atripla wird nicht empfohlen. Bei der Anwendung von Atripla in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist die Möglichkeit zu bedenken, dass aufgrund der potentiellen pharmakodynamischen Interaktion vermehrt Efavirenz-assoziierte unerwünschte Ereignisse auftreten.
Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Ritonavir/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Für die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und niedrig dosiertem Ritonavir in Kombination mit einem Proteasehemmer wird auf den obigen Abschnitt über Ritonavir verwiesen.	Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Dosierungsempfehlung für eine Anwendung von Saquinavir/Ritonavir in Kombination mit Atripla zu geben. Die gleichzeitige Anwendung von Saquinavir/Ritonavir und Atripla wird nicht empfohlen. Die Anwendung von Atripla in Kombination mit Saquinavir als einzigem Proteasehemmer wird nicht empfohlen.
Saquinavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Es gab keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit Ritonavir-geboostertem Saquinavir.	
Saquinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
CCR5-Antagonist		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↓ 45 % (↓ 38 bis ↓ 51) C _{max} : ↓ 51 % (↓ 37 bis ↓ 62) Die Konzentration von Efavirenz wurde nicht untersucht. Ein Effekt wird nicht erwartet.	Siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, das Maraviroc enthält.
Maraviroc/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg b.i.d./300 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Die Konzentration von Tenofovir wurde nicht untersucht. Ein Effekt wird nicht erwartet.	
Maraviroc/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Integrase-Strangtransfer-Hemmer		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg Einzeldosis/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36 % C _{12h} : ↓ 21 % C _{max} : ↓ 36 % (Induktion von UGT1A1)	Atripla und Raltegravir können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Raltegravir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (Mechanismus der Wechselwirkung unbekannt) Tenofovir: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Raltegravir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

NRTIs und NNRTIs		
NRTIs/Efavirenz	Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Efavirenz und anderen NRTIs als Lamivudin, Zidovudin und Tenofoviridisoproxilfumarat wurden nicht durchgeführt. Klinisch relevante Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet und sind nicht zu erwarten, da die NRTIs auf einem anderen Weg als Efavirenz metabolisiert werden und es deshalb unwahrscheinlich ist, dass sie um die gleichen metabolischen Enzyme und Ausscheidungswege konkurrieren.	Aufgrund der Ähnlichkeit von Lamivudin und Emtricitabin, einem Bestandteil von Atripla, darf Atripla nicht gleichzeitig mit Lamivudin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
NNRTIs/Efavirenz	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Da die Anwendung von zwei NNRTIs sich hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit als nicht sinnvoll erwiesen hat, wird die gleichzeitige Anwendung von Atripla und einem weiteren NNRTI nicht empfohlen.
Didanosin/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition von Didanosin um 40-60 %, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte unerwünschte Ereignisse erhöht sein könnte. Seltene Fälle von Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, wurden berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin 400 mg täglich war mit einer signifikanten Abnahme der CD4-Zellzahl assoziiert, möglicherweise durch eine intrazelluläre Interaktion verursacht, die zu einem Anstieg an phosphoryliertem (d.h. aktivem) Didanosin führte. Bei einer auf 250 mg verringerten Dosis von Didanosin, gleichzeitig mit Tenofoviridisoproxilfumarat angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen berichtet.	Die gleichzeitige Anwendung von Atripla und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Didanosin/Efavirenz	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Didanosin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Antibiotika		
Clarithromycin/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39 % (↓ 30 bis ↓ 46) C _{max} : ↓ 26 % (↓ 15 bis ↓ 35) Clarithromycin 14-hydroxymetabolit: AUC: ↑ 34 % (↑ 18 bis ↑ 53) C _{max} : ↑ 49 % (↑ 32 bis ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 3 bis ↑ 19) (Induktion von CYP3A4) Exanthembildung bei 46 % der nicht-infizierten Probanden bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz und Clarithromycin.	Die klinische Relevanz dieser Plasmaspiegeländerungen von Clarithromycin ist nicht bekannt. Alternativen zu Clarithromycin (z. B. Azithromycin) können in Erwägung gezogen werden. Andere Makrolidantibiotika wie Erythromycin wurden in Kombination mit Atripla nicht untersucht.
Clarithromycin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Clarithromycin/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Antimykobakterielle Arzneimittel		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38 % (↓ 28 bis ↓ 47) C _{max} : ↓ 32 % (↓ 15 bis ↓ 46) C _{min} : ↓ 45 % (↓ 31 bis ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12 % (↓ 24 bis ↑ 1) (Induktion von CYP3A4)	In Kombination mit Atripla sollte die tägliche Dosis von Rifabutin um 50 % erhöht werden. Wird Rifabutin zwei- oder dreimal wöchentlich in Kombination mit Atripla angewendet, ist eine Verdoppelung der Rifabutin-Dosis in Betracht zu ziehen.
Rifabutin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Rifabutin/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Rifampicin/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26 % (↓ 15 bis ↓ 36) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 11 bis ↓ 28) C _{min} : ↓ 32 % (↓ 15 bis ↓ 46) (Induktion von CYP3A4 und CYP2B6)	Bei Anwendung von Atripla mit Rifampicin, kann die zusätzliche Gabe von 200 mg Efavirenz pro Tag (800 mg insgesamt) zu einer ähnlichen Efavirenzexposition führen wie die Einnahme der täglichen Efavirenzdosis von 600 mg ohne Rifampicin. Diese Dosisanpassung ist klinisch nicht ausreichend untersucht worden. Individuelle Verträglichkeit und virologisches Ansprechen sollten bei Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2). Eine Anpassung der Rifampicin-Dosis bei gleichzeitiger Gabe mit Atripla wird nicht empfohlen.
Rifampicin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (600 mg q.d./300 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Antimykotika		
Itraconazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itraconazol: AUC: ↓ 39 % (↓ 21 bis ↓ 53) C _{max} : ↓ 37 % (↓ 20 bis ↓ 51) C _{min} : ↓ 44 % (↓ 27 bis ↓ 58) (verminderte Itraconazol-Konzentrationen: Induktion von CYP3A4) Hydroxyitraconazol: AUC: ↓ 37 % (↓ 14 bis ↓ 55) C _{max} : ↓ 35 % (↓ 12 bis ↓ 52) C _{min} : ↓ 43 % (↓ 18 bis ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Da keine Dosisempfehlung für Itraconazol bei Anwendung mit Atripla gemacht werden kann, sollte eine alternative antimykotische Therapie erwogen werden.
Itraconazol/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Itraconazol/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Posaconazol/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posaconazol: AUC: ↓ 50 % C _{max} : ↓ 45 % (Induktion von UDP-G)	Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Atripla sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen für den Patienten überwiegt die Risiken.
Posaconazol/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Posaconazol/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Voriconazol/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Voriconazol: AUC: ↓ 77 % C _{max} : ↓ 61 % Efavirenz: AUC: ↑ 44 % C _{max} : ↑ 38 % (kompetitive Hemmung der oxidativen Metabolisierung) Die gleichzeitige Anwendung von Standarddosen von Efavirenz und Voriconazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	Da Atripla ein Fixkombinationspräparat ist, kann die Efavirenz-Dosis nicht verändert werden; Voriconazol und Atripla dürfen daher nicht gleichzeitig angewendet werden.
Voriconazol/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Voriconazol/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Carbamazepin: AUC: ↓ 27 % (↓ 20 bis ↓ 33) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 15 bis ↓ 24) C _{min} : ↓ 35 % (↓ 24 bis ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36 % (↓ 32 bis ↓ 40) C _{max} : ↓ 21 % (↓ 15 bis ↓ 26) C _{min} : ↓ 47 % (↓ 41 bis ↓ 53) (verminderte Carbamazepin-Konzentration: CYP3A4-Induktion; verminderte Efavirenz-Konzentrationen: Induktion von CYP3A4 und CYP2B6) Die gleichzeitige Anwendung höherer Dosen von Efavirenz oder Carbamazepin ist nicht untersucht worden.	Für die Anwendung von Atripla mit Carbamazepin kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Es sollte eine alternative antikonvulsive Therapie erwogen werden. Der Plasmaspiegel von Carbamazepin sollte periodisch überwacht werden.

Carbamazepin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Carbamazepin/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Phenytoin, Phenobarbital und andere Antikonvulsiva, die Substrate der CYP450-Isoenzyme sind	Wechselwirkungen mit Efavirenz, Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxilfumarat wurden nicht untersucht. Es besteht die Möglichkeit einer Senkung oder Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Phenytoin, Phenobarbital und anderen Antikonvulsiva, die Substrate der CYP450-Isoenzyme sind, wenn sie gleichzeitig mit Efavirenz angewendet werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Atripla und einem Antikonvulsivum, das ein Substrat der CYP450-Isoenzyme ist, sollte eine periodische Überwachung der Antikonvulsiva-Spiegel durchgeführt werden.
Valproinsäure/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Efavirenz. Es sind begrenzte Daten verfügbar, die darauf hinweisen, dass keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Valproinsäure besteht.	Atripla und Valproinsäure können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden. Die Patienten müssen zur Kontrolle von Anfällen überwacht werden.
Valproinsäure/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Valproinsäure/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Vigabatin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Klinisch relevante Interaktionen werden nicht erwartet, da Vigabatin und Gabapentin ausschließlich unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden und es daher unwahrscheinlich ist, dass sie um dieselben metabolischen Enzymsysteme und Eliminationswege konkurrieren wie Efavirenz.	Atripla und Vigabatin oder Gabapentin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Vigabatin/Emtricitabin Gabapentin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Vigabatin/Tenofoviridisoproxilfumarat Gabapentin/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
ANTIKOAGULANTIEN		
Warfarin/Efavirenz	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentrationen und Wirkungen von Warfarin werden möglicherweise durch Efavirenz gesteigert oder verringert.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atripla kann eine Dosisanpassung von Warfarin erforderlich sein.
ANTIDEPRESSIVA		
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)		
Sertralin/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertralin: AUC: ↓ 39 % (↓ 27 bis ↓ 50) C _{max} : ↓ 29 % (↓ 15 bis ↓ 40) C _{min} : ↓ 46 % (↓ 31 bis ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11 % (↑ 6 bis ↑ 16) C _{min} : ↔ (Induktion von CYP3A4)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atripla sollten sich Erhöhungen der Sertralin-Dosierung nach dem klinischen Ansprechen richten.
Sertralin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Sertralin/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Paroxetin/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Atripla und Paroxetin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Paroxetin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Paroxetin/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Fluoxetin/Efavirenz	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Da Fluoxetin ein mit Paroxetin vergleichbares metabolisches Profil hat, d. h. einen starken hemmenden Effekt auf CYP2D6, sind für Fluoxetin gleichfalls keine Wechselwirkungen zu erwarten.	Atripla und Fluoxetin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.
Fluoxetin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Fluoxetin/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
KARDIOVASKULÄRE ARZNEIMITTEL		
Kalziumkanalblocker		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69 % (↓ 55 bis ↓ 79) C _{max} : ↓ 60 % (↓ 50 bis ↓ 68) C _{min} : ↓ 63 % (↓ 44 bis ↓ 75) Desacetyldiltiazem: AUC: ↓ 75 % (↓ 59 bis ↓ 84) C _{max} : ↓ 64 % (↓ 57 bis ↓ 69) C _{min} : ↓ 62 % (↓ 44 bis ↓ 75) N-monodesmethyldiltiazem: AUC: ↓ 37 % (↓ 17 bis ↓ 52) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 7 bis ↓ 44) C _{min} : ↓ 37 % (↓ 17 bis ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11 % (↑ 5 bis ↑ 18) C _{max} : ↑ 16 % (↑ 6 bis ↑ 26) C _{min} : ↑ 13 % (↑ 1 bis ↑ 26) (Induktion von CYP3A4) Der Anstieg der pharmakokinetischen Parameter von Efavirenz wird nicht als klinisch signifikant erachtet.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atripla sollten sich Dosisanpassungen von Diltiazem nach dem klinischen Ansprechen richten (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Diltiazem/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Verapamil, Felodipin, Nifedipin und Nicardipin	Wechselwirkungen mit Efavirenz, Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxilfumarat wurden nicht untersucht. Wenn Efavirenz gleichzeitig mit einem Kalziumkanalblocker angewendet wird, der ein Substrat des CYP3A4-Enzyms ist, ist eine Verringerung der Konzentration des Kalziumkanalblockers im Plasma möglich.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atripla sollten sich Dosisanpassungen von Kalziumkanalblockern nach dem klinischen Ansprechen richten (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für den Kalziumkanalblocker).
LIPIDSENKENDE ARZNEIMITTEL		
HMG-CoA-Reduktasehemmer		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43 % (↓ 34 bis ↓ 50) C _{max} : ↓ 12 % (↓ 1 bis ↓ 26) 2-Hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 35 % (↓ 13 bis ↓ 40) C _{max} : ↓ 13 % (↓ 0 bis ↓ 23) 4-Hydroxyatorvastatin: AUC: ↓ 4 % (↓ 0 bis ↓ 31) C _{max} : ↓ 47 % (↓ 9 bis ↓ 51) Aktive HMG-CoA-Reduktasehemmer insgesamt: AUC: ↓ 34 % (↓ 21 bis ↓ 41) C _{max} : ↓ 20 % (↓ 2 bis ↓ 26)	Die Cholesterinwerte sollten periodisch überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atripla können Dosisanpassungen von Atorvastatin notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Atorvastatin).
Atorvastatin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Atorvastatin/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Pravastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatin: AUC: ↓ 40 % (↓ 26 bis ↓ 57) C _{max} : ↓ 18 % (↓ 59 bis ↑ 12)	Die Cholesterinwerte sollten periodisch überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atripla können Dosisanpassungen von Pravastatin notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Pravastatin).
Pravastatin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Pravastatin/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

<p>Simvastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Simvastatin: AUC: ↓ 69 % (↓ 62 bis ↓ 73) C_{max}: ↓ 76 % (↓ 63 bis ↓ 79) Simvastatinsäure: AUC: ↓ 58 % (↓ 39 bis ↓ 68) C_{max}: ↓ 51 % (↓ 32 bis ↓ 58) Aktive HMG-CoA-Reduktasehemmer insgesamt: AUC: ↓ 60 % (↓ 52 bis ↓ 68) C_{max}: ↓ 62 % (↓ 55 bis ↓ 78) (Induktion von CYP3A4) Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz mit Atorvastatin, Pravastatin oder Simvastatin beeinflusste die AUC oder die C_{max}-Werte von Efavirenz nicht.</p>	<p>Die Cholesterinwerte sollten periodisch überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atripla können Dosisanpassungen von Simvastatin notwendig werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Simvastatin).</p>
<p>Simvastatin/Emtricitabin</p>	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p>	
<p>Simvastatin/Tenofoviridisoproxilfumarat</p>	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p>	
<p>Rosuvastatin/Efavirenz</p>	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Rosuvastatin wird größtenteils unverändert über die Fäzes ausgeschieden, weshalb eine Wechselwirkung mit Efavirenz nicht erwartet wird.</p>	<p>Atripla und Rosuvastatin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden.</p>
<p>Rosuvastatin/Emtricitabin</p>	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p>	
<p>Rosuvastatin/Tenofoviridisoproxilfumarat</p>	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p>	
<p>HORMONELLE KONTRAZEPTIVA</p>		
<p>Oral: Ethinylestradiol+Norgestimat/ Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8 % (↑ 14 bis ↓ 25) Norelgestromin (aktiver Metabolit): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 bis ↓ 67) C_{max}: ↓ 46 % (↓ 39 bis ↓ 52) C_{min}: ↓ 82 % (↓ 79 bis ↓ 85) Levonorgestrel (aktiver Metabolit): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 bis ↓ 87) C_{max}: ↓ 80 % (↓ 77 bis ↓ 83) C_{min}: ↓ 86 % (↓ 80 bis ↓ 90) (Metabolismusinduktion) Efavirenz: keine klinisch relevanten Wechselwirkungen. Die klinische Signifikanz dieser Auswirkungen ist nicht bekannt.</p>	<p>Zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva muss eine zuverlässige Barriere-Methode zur Verhütung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).</p>
<p>Ethinylestradiol/ Tenofoviridisoproxilfumarat (-/300 mg q.d.)</p>	<p>Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
<p>Norgestimat/Ethinylestradiol/Emtricitabin</p>	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p>	
<p>Injektion: Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)/Efavirenz (150 mg i.m. Einzeldosis DMPA)</p>	<p>In einer dreimonatigen Wechselwirkungsstudie zeigten sich bei Patienten, die eine Efavirenz-haltige antiretrovirale Therapie erhielten, verglichen mit solchen, die keine antiretrovirale Therapie erhielten, keine signifikanten Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter von MPA. Die Autoren einer anderen Studie kamen zu ähnlichen Resultaten, obwohl in dieser Studie die MPA-Plasmaspiegel eine höhere Variabilität aufwiesen. Entsprechend der Ovulationshemmung blieben in beiden Studien die Plasma-progesteronspiegel für Patienten, die Efavirenz und DMPA erhielten, niedrig.</p>	<p>Aufgrund der begrenzten zur Verfügung stehenden Daten muss zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva eine zuverlässige Barriere-Methode zur Verhütung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).</p>
<p>DMPA/Tenofoviridisoproxilfumarat</p>	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p>	
<p>DMPA/Emtricitabin</p>	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p>	

Implantat: Etonogestrel/Efavirenz	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Eine verminderte Exposition von Etonogestrel kann erwartet werden (Induktion von CYP3A4). Seit der Markteinführung gab es gelegentlich Meldungen über das Versagen von Kontrazeptiva, die Etonogestrel enthielten, bei mit Efavirenz behandelten Patienten.	Zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva muss eine zuverlässige Barriere-Methode zur Verhütung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
Etonogestrel/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Etonogestrel/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
IMMUNSUPPRESSIVA		
Durch CYP3A4 metabolisierte Immunsuppressiva (z.B. Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus)/Efavirenz	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. ↓ Exposition des Immunsuppressivums kann erwartet werden (Induktion von CYP3A4). Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Immunsuppressiva die Efavirenz-Exposition nicht beeinflussen.	Eine Dosisanpassung für das Immunsuppressivum kann nötig sein. Es wird eine engmaschige Überwachung der Konzentrationen des Immunsuppressivums über mindestens 2 Wochen (bis zum Erreichen stabiler Konzentrationen) empfohlen, wenn eine Behandlung mit Atripla begonnen oder beendet wird.
Tacrolimus/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (0,1 mg/kg q.d./200 mg/300 mg q.d.)	Tacrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofoviridisoproxilfumarat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPIOIDE		
Methadon/Efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Methadon: AUC: ↓ 52 % (↓ 33 bis ↓ 66) C _{max} : ↓ 45 % (↓ 25 bis ↓ 59) (Induktion von CYP3A4) In einer Studie an HIV-Infizierten mit intravenösem Drogenkonsum bewirkte die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Methadon einen Rückgang des Plasmaspiegels von Methadon sowie Opiat-Entzugsserscheinungen. Die Methadondosis wurde im Mittel um 22 % erhöht, um die Entzugssymptome zu lindern.	Patienten, die gleichzeitig Methadon und Atripla erhalten, sollten auf Entzugssymptome überwacht werden; bei Bedarf ist ihre Methadondosis zu erhöhen, um Entzugsserscheinungen zu lindern.
Methadon/Tenofoviridisoproxilfumarat (40-110 mg q.d./300 mg q.d.)	Methadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	
Methadon/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Buprenorphin/Naloxon/Efavirenz	Buprenorphin: AUC: ↓ 50 % Norbuprenorphin: AUC: ↓ 71 % Efavirenz: Keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.	Trotz der Verringerung der Buprenorphin-Exposition zeigte kein Patient Entzugsserscheinungen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atripla ist eine Dosisanpassung von Buprenorphin möglicherweise nicht erforderlich.
Buprenorphin/Naloxon/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Buprenorphin/Naloxon/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Tabelle 2: Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Atripla, geordnet nach dem Wirkstoff/den Wirkstoffen von Atripla, dem/denen die Nebenwirkungen zuzuordnen sind

	Atripla		
	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxilfumarat
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</i>			
Häufig		Neutropenie	
Gelegentlich		Anämie ¹	
<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>			
Häufig		Allergische Reaktion	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit		
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>			
Sehr häufig			Hypophosphatämie ²
Häufig		Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie	
Gelegentlich			Hypokaliämie ²
Selten			Laktatazidose ³
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>			
Häufig	Depression (bei 1,6 % in schwerer Form) ³ , Angst ³ , abnorme Träume ³ , Schlaflosigkeit ³	Abnorme Träume, Schlaflosigkeit	
Gelegentlich	Suizidversuch ³ , Suizidgedanken ³ , Psychose ³ , Manie ³ , Paranoia ³ , Halluzination ³ , euphorische Stimmung ³ , Affektlabilität ³ , Verwirrtheitszustand ³ , Aggression ³		
Selten	Vollzogener Suizid ^{3,4} , Wahnvorstellungen ^{3,4} , Neurose ^{3,4}		
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>			
Sehr häufig		Kopfschmerzen	Schwindel
Häufig	Kleinhirn-assoziierte Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen ³ , Schläfrigkeit (2,0 %) ³ , Kopfschmerzen (5,7 %) ³ , Konzentrationsstörung (3,6 %) ³ , Schwindel (8,5 %) ³	Schwindel	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Krämpfe ³ , Amnesie ³ , abnormes Denken ³ , Ataxie ³ , Koordinationsstörungen ³ , Agitation ³ , Tremor		
<i>Augenerkrankungen:</i>			
Gelegentlich	Verschwommenes Sehen		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:</i>			
Gelegentlich	Tinnitus, Drehschwindel		
<i>Gefäßerkrankungen:</i>			
Gelegentlich	Plötzliches Erröten (Flushing)		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>			
Sehr häufig		Diarrhoe, Übelkeit	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
Häufig	Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit	Erhöhte Amylasen einschließlich erhöhter Pankreas-Amylase, erhöhter Serum-Lipase, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie	Bauchschmerzen, Bauchaufblähung, Flatulenz
Gelegentlich	Pankreatitis		Pankreatitis ³
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>			
Häufig		Erhöhte Serum-Aspartat- Aminotransferase (AST) und/oder erhöhte Serum-Alanin- Aminotransferase (ALT), Hyperbilirubinämie	Erhöhte Transaminasewerte

Atripla			
	Efavirenz	Emtricitabin	Tenofoviridisoproxilfumarat
Gelegentlich	Akute Hepatitis		
Selten	Leberversagen ^{3,4}		Hepatoesteatose ³ , Hepatitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>			
Sehr häufig	Exantheme (mittelschwer-schwer; 11,6 %, alle Schweregrade; 18 %) ³		Exantheme
Häufig	Juckreiz	Vesikubullöses Exanthem, pustulöses Exanthem, makulopapulöses Exanthem, Exantheme, Juckreiz, Urtikaria, Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung) ¹	
Gelegentlich	Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme ³ , schweres Exanthem (< 1 %)	Angioödem ⁴	
Selten	Photoallergische Dermatitis		Angioödem
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i>			
Sehr häufig		Erhöhte Kreatinkinase	
Gelegentlich			Rhabdomyolyse ² , Muskelschwäche ²
Selten			Osteomalazie (manifestiert sich als Knochenschmerzen und selten als Mitursache bei Frakturen) ^{2,4} , Myopathie ²
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>			
Gelegentlich			Erhöhte Kreatininwerte, Proteinurie
Selten			(akutes oder chronisches) Nierenversagen, akute tubuläre Nekrose, proximale renale Tubulopathie einschließlich Fanconi-Syndrom, Nephritis (einschließlich akute intersti-tielle Nephritis) ⁴ , nephrogener Diabetes insipidus
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:</i>			
Gelegentlich	Gynäkomastie		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>			
Sehr häufig			Asthenie
Häufig	Müdigkeit	Schmerzen, Asthenie	

¹ Bei pädiatrischen Patienten, die Emtricitabin einnahmen, kam es häufig zu Anämie und sehr häufig zu einer Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung).

² Diese Nebenwirkung kann infolge einer proximalen renalen Tubulopathie auftreten. Liegt diese Erkrankung nicht vor, wird Tenofoviridisoproxilfumarat nicht als Ursache betrachtet.

³ Einzelheiten siehe Abschnitt **c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**.

⁴ Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung entweder für Efavirenz, Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxilfumarat gemeldet. Die Häufigkeitskategorie ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in klinischen Studien mit Efavirenz (n=3.969) oder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Emtricitabin (n=1.563) oder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien und im Rahmen des Expanded Access Programms mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden (n=7.319).

berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Atripla behandelt werden, empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Absetzen der Therapie mit Atripla bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4).

Die Einnahme von Atripla mit Nahrungsmitteln kann die Efavirenz-Exposition erhöhen und zu einem Anstieg der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind die in klinischen Studien und seit der Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen, die während antiretroviraler Kombinationstherapien mit Atripla und den einzelnen Wirkstoffen von Atripla aufgetreten sind, geordnet nach Organsystem, Häufigkeit und dem Wirkstoff/den Wirkstoffen von Atripla, dem/denen die Nebenwirkungen zuzuordnen sind, aufgeführt.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) oder selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Atripla:

Meldungen zu innerhalb der Studie AI266073 (über 48 Wochen, n=203) aufgetretenen Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit Atripla standen, aber bisher nicht mit einem der einzelnen Wirkstoffe von Atripla assoziiert waren, umfassen:

- Häufig: - Anorexie
- Gelegentlich: - Mundtrockenheit
- Zusammenhangloses Sprechen
- Gesteigerter Appetit
- Verminderte Libido
- Myalgie

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Ausschlag: In klinischen Studien mit Efavirenz

traten Exantheme in der Regel in Form von leichten bis mittelschweren makulopapulösen Exanthenen auf, die sich innerhalb der ersten beiden Wochen der Therapie mit Efavirenz bildeten. Bei den meisten Patienten besserten sich diese Exantheme bei fortgesetzter Therapie mit Efavirenz innerhalb eines Monats. Bei den Patienten, die ihre Atripla-Therapie aufgrund eines Exanthems unterbrochen haben, kann die Behandlung wieder aufgenommen werden. Wenn die Behandlung mit Atripla wieder aufgenommen wird, ist die Anwendung geeigneter Antihistaminika und/oder Kortikosteroide zu empfehlen.

Psychiatrische Symptome: Patienten mit psychiatrischen Störungen in der Anamnese scheinen ein größeres Risiko für die schweren psychiatrischen Nebenwirkungen zu haben, die in der Efavirenz-Spalte von Tabelle 2 aufgeführt sind.

ZNS-Symptome: ZNS-Symptome treten häufig in Zusammenhang mit Efavirenz, einem der Wirkstoffe von Atripla, auf. In kontrollierten klinischen Studien mit Efavirenz traten ZNS-Symptome von mittelschwerer bis schwerer Intensität bei 19 %

(schwere 2 %) der Patienten auf und 2 % der Patienten brachen die Therapie aufgrund von ZNS-Symptomen ab. ZNS-Symptome treten im Allgemeinen innerhalb der ersten beiden Therapietage mit Efavirenz auf und klingen in der Regel nach den ersten zwei bis vier Wochen ab. Sie können häufiger auftreten, wenn Atripla zu den Mahlzeiten eingenommen wird. Dies kann auf erhöhte Plasmaspiegel von Efavirenz zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 5.2). Die Einnahme vor dem Schlafengehen scheint hier die Verträglichkeit zu verbessern (siehe Abschnitt 4.2).

Leberversagen unter Efavirenz: Leberversagen, einschließlich Fälle bei Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung oder erkennbare Risikofaktoren, die nach der Marktzulassung berichtet wurden, war mitunter durch einen fulminanten Verlauf gekennzeichnet, der in einigen Fällen zur Transplantation oder zum Tod führte.

Nierenfunktionsstörungen: Da Atripla Nierenschäden hervorrufen kann, wird die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8a).

Wechselwirkungen mit Didanosin: Die gleichzeitige Anwendung von Atripla und Didanosin wird nicht empfohlen, da dies zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40-60 % führt, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte unerwünschte Ereignisse erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.5). Seltene Fälle von Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, wurden berichtet.

Laktatazidose und schwere Hepatomegalie mit Steatose: Im Zusammenhang mit der Anwendung von Nukleosid-Analoga wurde über Laktatazidosen berichtet, die gewöhnlich mit einer Hepatosteatoase assoziiert waren. Die Behandlung mit Nukleosid-Analoga soll bei Auftreten einer symptomatischen Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, bei progredienter Hepatomegalie oder bei rasch ansteigenden Transaminasewerten abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Lipide, Lipodystrophie und Stoffwechselstörungen: Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit Stoffwechselanomalien wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

In Zusammenhang mit der antiretroviralen Kombinationstherapie kam es bei HIV-Patienten zu einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie), einschließlich des Verlustes von peripherem und faszialem subkutanem Fettgewebe, einer erhöhten Fetteinlagerung im intraabdominalen und viszeralen Bereich, einer Hypertrophie des Brustgewebes und einer dorsozervikalen Fettsammlung (Stiernacken) (siehe Abschnitt 4.4).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose: Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berich-

tet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

d. Kinder und Jugendliche

Die vorliegenden Sicherheitsdaten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind unzureichend. Atripla wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

e. Sonstige besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Die Anwendung von Atripla bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Atripla Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Da Tenofovirdisoproxilfumarat nierentoxisch wirken kann, wird eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion bei allen mit Atripla behandelten Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

Patienten mit HIV/HBV- oder HCV-Koinfektion: Nur eine begrenzte Anzahl von Patienten in der Studie GS-01-934 war mit HBV (n=13) oder HCV (n=26) koinfiziert. Das Nebenwirkungsprofil von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat bei HIV/HBV- oder HIV/HCV-koinfizierten Patienten ähnelte dem von HIV-infizierten Patienten ohne Koinfektion. Wie jedoch bei dieser Patienten-Population zu erwarten, kamen erhöhte AST- und ALT-Werte häufiger vor als bei Patienten mit alleiniger HIV-Infektion.

Exazerbation der Hepatitis nach Absetzen der Behandlung: Bei HIV-infizierten Patienten mit HBV-Koinfektion können nach Absetzen der Behandlung klinische und laborchemische Zeichen einer Hepatitis auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Einige Patienten, die versehentlich zweimal täglich 600 mg Efavirenz einnahmen, haben über verstärkte ZNS-Symptome berichtet. Bei einem Patienten wurden unwillkürliche Muskelkontraktionen beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten. Falls erforderlich, müssen entsprechende unterstützende Standardtherapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Aktivkohle kann zur Entfernung von nicht absorbiertem Efavirenz mit eingesetzt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Efavirenz. Aufgrund der starken Proteinbindung von Efavirenz ist es unwahrscheinlich, dass durch Dialyse signifikante Mengen aus dem Blut entfernt werden können.

Bis zu 30 % der Emtricitabin-Dosis und ungefähr 10 % der Tenofovir-Dosis können durch Hämodialyse eliminiert werden. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofovir auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR06

Wirkmechanismus: Efavirenz ist ein NNRTI von

HIV-1. Efavirenz ist ein nicht-kompetitiver Hemmer der Reversen Transkriptase (RT) von HIV-1 und hemmt nicht signifikant die RT des Humanen Immundefizienzvirus 2 (HIV-2) oder die zellulären Desoxyribonukleinsäure-(DNA-)Polymerasen α , β , γ oder δ . Bei Emtricitabin handelt es sich um ein Nukleosidanalogon von Cytidin. Tenofovirdisoproxilfumarat wird *in vivo* in Tenofovir umgewandelt, ein Nukleosidmonophosphat-(Nukleotid-)Analogon von Adenosinmonophosphat.

Emtricitabin und Tenofovir werden durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat bzw. Tenofovir-Diphosphat phosphoryliert. *In-vitro*-Studien belegen, dass sowohl Emtricitabin als auch Tenofovir vollständig phosphoryliert werden können, wenn sie in Zellkulturen kombiniert werden. Emtricitabin-Triphosphat und Tenofovir-Diphosphat hemmen die Reverse Transkriptase von HIV-1 kompetitiv und bewirken auf diese Weise einen DNA-Kettenabbruch.

Sowohl Emtricitabin-Triphosphat als auch Tenofovir-Diphosphat hemmen die DNA-Polymerasen von Säugetieren nur geringfügig. Es liegen keine Hinweise auf eine mitochondriale Toxizität *in vitro* oder *in vivo* vor.

Antivirale Aktivität in vitro: Efavirenz zeigte antivirale Aktivität gegen die meisten non-B-Isolate (Subtypen A, AE, AG, C, D, F, G, J und N), hatte aber eine verringerte antivirale Aktivität gegen Viren der Gruppe O. Emtricitabin zeigte antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F und G. Tenofovir zeigte antivirale Aktivität gegen die HIV-1-Subtypen A, B, C, D, E, F, G und O. Sowohl Emtricitabin als auch Tenofovir zeigten stammspezifische Aktivität gegen HIV-2 und antivirale Aktivität gegen HBV.

Im Rahmen von Studien zur antiviralen Aktivität der kombinierten Anwendung von Efavirenz und Emtricitabin, Efavirenz und Tenofovir und von Emtricitabin und Tenofovir wurden *in vitro* additive bis synergistische antivirale Effekte beobachtet.

Resistenz: Resistenz gegenüber Efavirenz lässt sich *in vitro* selektieren und führte zu einzelnen oder multiplen Aminosäuresubstitutionen in der HIV-1-RT, darunter L100I, V108I, V179D und Y181C. Im Rahmen klinischer Studien mit Efavirenz erwies sich K103N als die am häufigsten beobachtete RT-Substitution in Virusisolaten von Patienten mit einem Wiederanstieg der Viruslast. Substitutionen an den RT-Positionen 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 oder 225 wurden ebenfalls beobachtet, aber mit geringerer Häufigkeit und oft nur zusammen mit K103N. Kreuzresistenzprofile für Efavirenz, Nevirapin und Delavirdin *in vitro* zeigten, dass die Substitution von K103N bei allen drei NNRTI zu einem Empfindlichkeitsverlust führt.

Das Potential für eine Kreuzresistenz zwischen Efavirenz und NRTI ist aufgrund der unterschiedlichen Bindungsorte am Zielenzym und des Wirkungsmechanismus gering. Das Potential für eine Kreuzresistenz zwischen Efavirenz und Proteasehemmern ist aufgrund der verschiedenen beteiligten Zielenzyme gering.

Resistenz gegenüber Emtricitabin oder Tenofovir ist *in vitro* und bei einigen HIV-1-infizierten Patienten beschrieben worden – bei Emtricitabin aufgrund der Entwicklung einer M184V- oder M184I-Substitution an der RT und bei Tenofovir aufgrund einer K65R-Substitution an der RT. Es

wurden keine weiteren Wege der Resistenzentwicklung gegenüber Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen. Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Mutation waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin. Die K65R-Mutation kann auch durch Abacavir oder Didanosin selektiert werden und vermindert die Empfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen sowie gegenüber Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir. Die Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Patienten, deren HIV-1 eine K65R-Mutation zeigt, ist zu vermeiden. Sowohl bei der K65R- als auch bei der M184V/I-Mutation bleibt die Empfindlichkeit gegenüber Efavirenz unbeeinträchtigt.

Patienten, bei denen HIV-1 drei oder mehr Thymidin-Analoga-assoziierte Mutationen (TAM) einschließlich einer M41L- oder einer L210W-Substitution der RT aufwies, zeigten eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofoviridisoproxilfumarat.

Resistenzentwicklung in vivo (antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten): Zur Resistenzentwicklung bei mit Atripla behandelten Patienten liegen derzeit äußerst begrenzte Daten vor. Im Rahmen einer nicht verblindeten randomisierten klinischen Studie über 144 Wochen (GS-01-934), in der Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat als Einzelpräparate (oder ab Woche 96 bis Woche 144 Efavirenz und die Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat (Truvada)) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten untersucht wurde, wurde jedoch bei allen Patienten mit einem bestätigten HIV-RNA-Wert > 400 Kopien/ml in Woche 144 oder bei vorzeitigem Studienabbruch eine Genotypisierung der Plasma-HIV-1-Isolate durchgeführt (siehe Abschnitt *Klinische Erfahrungen*). Die Ergebnisse in Woche 144:

- Die M184V/I-Mutation wurde bei 2 von 19 (10,5 %) analysierten Virusisolaten von Patienten aus der mit Efavirenz + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Gruppe und bei 10 von 29 (34,5 %) analysierten Virusisolaten aus der mit Efavirenz + Lamivudin/Zidovudin behandelten Gruppe nachgewiesen (p-Wert < 0,05, Exakter Test nach Fisher: Vergleich der Emtricitabin + Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe mit der Lamivudin/Zidovudin-Gruppe bei allen Patienten).
- Keines der untersuchten Viren zeigte die K65R-Mutation.
- Eine genotypische Resistenz gegenüber Efavirenz, hauptsächlich die K103N-Mutation, entwickelte sich bei Viren von 13 von 19 (68 %) Patienten der Efavirenz + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und bei Viren von 21 von 29 (72 %) Patienten der Efavirenz + Lamivudin/Zidovudin-Gruppe. Eine Zusammenfassung der Entwicklung von Resistenzmutationen zeigt Tabelle 3.

Bitte beachten Sie die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels zu den Einzelkomponenten, um nähere Informationen zur Resistenzentwicklung *in vivo* bei diesen Arzneimitteln zu erhalten.

Klinische Erfahrungen

In einer nicht verblindeten, randomisierten klinischen Studie (GS-01-934) über 144 Wochen erhielten antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-

Tabelle 3: Resistenzentwicklung bis Woche 144 der Studie GS-01-934

	Efavirenz+ Emtricitabin+ Tenofoviridisoproxil- fumarat (N=244)	Efavirenz+ Lamivudin/ Zidovudin (N=243)
Resistenzanalyse bis Woche 144	19	31
Genotypisierungen während der Therapie	19 (100 %)	29 (100 %)
Efavirenz-Resistenz ¹	13 (68 %)	21 (72 %)
K103N	8 (42 %)	18* (62 %)
K101E	3 (16 %)	3 (10 %)
G190A/S	2 (10,5 %)	4 (14 %)
Y188C/H	1 (5 %)	2 (7 %)
V108I	1 (5 %)	1 (3 %)
P225H	0	2 (7 %)
M184V/I	2 (10,5 %)	10* (34,5 %)
K65R	0	0
TAMs ²	0	2 (7 %)

* p < 0,05; Exakter Test nach Fisher zum Vergleich aller Patienten des Efavirenz + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxilfumarat-Arms mit denen des Efavirenz + Lamivudin/Zidovudin-Arms

¹ Weitere Efavirenz-Resistenz-Mutationen: A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1), M230L (n=1)

² Thymidin-Analoga-assoziierte Mutationen, z. B. D67N (n=1) und K70R (n=1)

Tabelle 4: 48-Wochen-Daten zur Wirksamkeit aus Studie AI266073, in der Patienten mit Virussuppression unter antiretroviraler Kombinationstherapie Atripla erhielten

Endpunkt	Behandlungsgruppe		Unterschied zwischen Atripla und der bisherigen Therapie (95 %-KI)
	Atripla (N=203) n/N (%)	Fortführung der bisherigen Therapie (N=97) n/N (%)	
Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml			
PVR (KM)	94,5 %	85,5 %	8,9 % (-7,7 % bis 25,6 %)
F=Ausgeschlossen	179/181 (98,9 %)	85/87 (97,7 %)	1,2 % (-2,3 % bis 6,7 %)
F=Versagen	179/203 (88,2 %)	85/97 (87,6 %)	0,5 % (-7,0 % bis 9,3 %)
Modifizierte LOCF	190/203 (93,6 %)	94/97 (96,9 %)	-3,3 % (-8,3 % bis 2,7 %)
Patienten mit HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml			
PVR (KM)	98,4 %	98,9 %	-0,5 % (-3,2 % bis 2,2 %)
F=Ausgeschlossen	181/181 (100 %)	87/87 (100 %)	0 % (-2,4 % bis 4,2 %)
F=Versagen	181/203 (89,2 %)	87/97 (89,7 %)	-0,5 % (-7,6 % bis 7,9 %)

PVR (KM): Pure virologic response (reine virologische Wirksamkeit), nach der Kaplan-Meier-Methode (KM) ermittelt

F: Fehlende Daten

Modifizierte LOCF: Post-hoc-Analyse, in der Patienten, die virologisch nicht ansprachen oder auf Grund von Nebenwirkungen abbrechen, als Therapieversager zählten; für andere Abbrecher wurde die Methode LOCF (last observation carried forward) angewendet.

infizierte Patienten entweder einmal täglich eine Therapie mit Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat oder zweimal täglich eine Fixkombination aus Lamivudin und Zidovudin (Combivir) plus einmal täglich Efavirenz (bitte beachten Sie hierzu auch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Truvada). Patienten, die die 144-wöchige Behandlung in einem der Behandlungsarme der Studie GS-01-934 abgeschlossen hatten, konnten optional in eine nicht verblindete Verlängerungsphase der Studie mit Atripla, auf nüchternen Magen eingenommen, wechseln. Es liegen vorläufige 24-Wochen-Daten von insgesamt 286 auf Atripla umgestellten Patienten vor. 160 von ihnen waren zuvor mit Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt worden, die anderen 126 hatten Combivir plus Efavirenz erhalten. Bei

der Mehrzahl der Patienten aus beiden vorherigen Behandlungsgruppen blieb die Virussuppression nach der Umstellung auf Atripla erhalten. Bei 91 % der Patienten blieb die Plasmakonzentration der HIV-1-RNA nach 24 Wochen Behandlung mit Atripla bei < 50 Kopien/ml; bei 97 % blieb sie bei < 400 Kopien/ml (Intent-to-Treat-Analyse; Fehlende Daten=Versagen).

Studie AI266073 war eine nicht verblindete, randomisierte klinische Studie über 48 Wochen mit HIV-infizierten Patienten zum Vergleich der Wirksamkeit von Atripla mit der Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie aus mindestens zwei Nukleosid- oder Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs) und einem Proteasehemmer oder einem nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer, jedoch nicht einer Therapie mit allen Wirkstoffen von Atripla (Efavirenz,

Tabelle 5: Erhalt der Pure Virologic Response (reine virologische Wirksamkeit) (Kaplan-Meier % (Standardfehler) [95%-KI]) in Woche 48 bei vorbehandelten Patienten mit HIV-1-RNA < 75 Kopien/ml bei Studienbeginn, deren Therapie auf Atripla umgestellt wurde, entsprechend der Art der vorherigen antiretroviralen Therapie (Kaiser-Permanente-Patientendatenbank)

Vorbehandlung mit Wirkstoffen von Atripla (N=299)	Vorbehandlung mit NNRTI-basierter Therapie (N=104)	Vorbehandlung mit PI-basierter Therapie (N=34)
98,9 % (0,6 %) [96,8 %, 99,7 %]	98,0 % (1,4 %) [92,3 %, 99,5 %]	93,4 % (4,5 %) [76,2 %, 98,3 %]

Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat). Atripla wurde auf nüchternen Magen eingenommen (siehe Abschnitt 4.2). Bei den Patienten hatte zuvor noch keine andere antiretrovirale Therapie virologisch versagt, es waren keine HIV-1-Mutationen bekannt, die zu einer Resistenz gegen einen der drei Bestandteile von Atripla führen, und sie waren seit mindestens drei Monaten vor Studienbeginn virussupprimiert. Die Patienten wurden entweder auf Atripla umgestellt (N=203) oder erhielten weiterhin ihre bisherige antiretrovirale Therapie (N=97). Die 48-Wochen-Daten zeigten, dass bei den Patienten, die nach der Randomisierung auf Atripla umgestellt wurden, hohe Raten an Virussuppression, vergleichbar mit denjenigen bei der bisherigen Therapie, aufrechterhalten blieben (siehe Tabelle 4 Seite 17).

Bei getrennter Analyse beider Strata waren die Ansprechraten bei den Patienten im Atripla-Arm, die vorher einen PI erhalten hatten, numerisch niedriger [PVR (Analyse der Sensitivität): 92,4 % für Atripla-Patienten gegenüber 94,0 % für Patienten, die ihre bisherige Therapie fortführten (SBR-Patienten); eine Differenz (95 % CI) von -1,6 % (-10,0 %, 6,7 %)]. Im früheren NNRTI-Arm betrug die Ansprechrate 98,9 % für Atripla-Patienten gegenüber 97,4 % für SBR-Patienten; eine Differenz (95 % CI) von 1,4 % (-4,0 %, 6,9 %).

Ein ähnlicher Trend war in einer Subgruppenanalyse von vorbehandelten Patienten mit HIV-1-RNA < 75 Kopien/ml bei Studienbeginn aus einer retrospektiven Kohortenstudie (Datenerhebung über einen Zeitraum von 20 Monaten, siehe Tabelle 5) zu beobachten.

Zur Anwendung von Atripla bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor. Es gibt keine klinischen Daten zu Atripla bei Patienten mit virologischem Versagen nach antiretroviraler Initialtherapie oder mit Atripla in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen.

Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion: Begrenzte klinische Erfahrungen bei Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion weisen darauf hin, dass die Therapie mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Kontrolle der HIV-Infektion auch zu einer Senkung des HBV-DNA-Titers führt (Senkung um 3 log₁₀ bzw. Senkung um 4 bis 5 log₁₀) (siehe Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Um die Pharmakokinetik von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat bei getrennter Anwendung bei HIV-infizierten Patienten zu bestimmen, wurden die separaten Darreichungsformen von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat verwendet. Die Bioäquivalenz einer Atripla-Filmtablette mit der kombinierten

Anwendung einer Efavirenz-600-mg-Filmtablette plus einer Emtricitabin-200-mg-Hartkapsel plus einer Tenofoviridisoproxil-245-mg-Filmtablette (letztere entspricht 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat) nach einmaliger Anwendung bei nüchternen gesunden Probanden wurde im Rahmen der Studie GS-US-177-0105 ermittelt (siehe Tabelle 6).

Resorption: Bei HIV-infizierten Patienten wurde fünf Stunden nach Anwendung die maximale Plasmakonzentration von Efavirenz erreicht, die Steady-state-Plasmakonzentration innerhalb von 6 bis 7 Tagen. Bei 35 Patienten, die einmal täglich 600 mg Efavirenz erhielten, lag die maximale Plasmakonzentration im Steady-state (C_{max}) bei $12,9 \pm 3,7 \mu\text{g/ml}$ (29 %) (Mittelwert \pm Standardabweichung SD [Variationskoeffizient CV in %]), der Mittelwert von C_{min} im Steady-state bei $5,6 \pm 3,2 \mu\text{g/ml}$ (57 %) und der AUC-Wert bei $184 \pm 73 \mu\text{g} \cdot \text{h}$ (40 %).

Emtricitabin wird rasch resorbiert; die maximale Plasmakonzentration wird 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Nach wiederholter oraler Anwendung von Emtricitabin bei 20 HIV-infizierten Patienten lag bei einem Dosierungsintervall von 24 Stunden die C_{max} im Steady-state bei $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ (Mittelwert \pm SD) (39 % CV), die C_{min} bei $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ (80 %) und die AUC bei $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ (31 %).

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat bei HIV-infizierten Patienten im Nüchternzustand wurde die maximale Tenofovir-Konzentration innerhalb einer Stunde erreicht, die C_{max} und die AUC (Mittelwert \pm SD) (% CV) betragen $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30 %) und $2.287 \pm 685 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ (30 %). Die orale Bioverfügbarkeit von Tenofovir aus Tenofoviridisoproxilfumarat betrug nach Einnahme im Nüchternzustand rund 25 %.

Nahrungseffekte: Atripla ist nicht in Verbindung mit der Aufnahme von Nahrungsmitteln untersucht worden.

Nach Anwendung von Efavirenz-Kapseln in Verbindung mit einer fettreichen Mahlzeit stiegen die mittleren AUC- und C_{max} -Werte von Efavirenz um 28 % bzw. 79 % im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand an. Die Einnahme von Tenofoviridisoproxilfumarat und Emtricitabin zu einer fettreichen oder einer leichten Mahlzeit bewirkten im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen einen Anstieg der mittleren AUC- und C_{max} -Werte von Tenofovir um 35 % bzw. 15 %; wobei die Emtricitabin-Exposition unverändert blieb.

Es wird empfohlen, dass Atripla auf nüchternen Magen eingenommen wird, da eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme zu erhöhten Efavirenz-Konzentrationen und damit zu einem Anstieg der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Es ist anzuneh-

men, dass die Exposition gegenüber Tenofovir nach Einnahme von Atripla auf nüchternen Magen um rund 35 % geringer ist als nach Einnahme von Tenofoviridisoproxilfumarat mit Nahrungsmitteln. Die 48-Wochen-Daten aus einer laufenden klinischen Studie (AI266073) zeigten, dass bei Patienten mit stabiler Virussuppression unter antiretroviraler Kombinationstherapie, die auf Atripla umgestellt wurden (mit der Empfehlung, Atripla auf nüchternen Magen einzunehmen), die Virussuppression erhalten blieb.

Verteilung: Efavirenz wird stark (> 99 %) an menschliche Plasmaproteine, überwiegend Albumin, gebunden.

Die *In-vitro*-Bindung von Emtricitabin an Plasmaproteine beim Menschen liegt im Konzentrationsbereich von 0,02 bis 200 $\mu\text{g/ml}$ Konzentrationsunabhängig bei < 4 %. Nach intravenöser Anwendung lag das Verteilungsvolumen von Emtricitabin bei ungefähr 1,4 l/kg. Nach oraler Anwendung wird Emtricitabin breit im gesamten Körper verteilt. Die mittlere Ratio von Plasma- zu Blutkonzentration betrug rund 1,0; die mittlere Ratio von Sperma- zu Plasmakonzentration ungefähr 4,0.

Die *In-vitro*-Bindung von Tenofovir an Plasma- oder Serumprotein beim Menschen betrug in einem Konzentrationsbereich zwischen 0,01 und 25 $\mu\text{g/ml}$ weniger als 0,7 % (Plasmaproteine) bzw. 7,2 % (Serumproteine). Nach intravenöser Anwendung lag das Verteilungsvolumen von Tenofovir bei ungefähr 800 ml/kg. Nach oraler Anwendung wird Tenofovir breit im gesamten Körper verteilt.

Biotransformation: Humanstudien und *In-vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Efavirenz hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-System zu hydroxylierten Metaboliten verstoffwechselt wird, mit anschließender Glukuronidierung dieser hydroxylierten Metaboliten. Diese Metaboliten sind im Wesentlichen gegen HIV-1 inaktiv. Die *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass CYP3A4 und CYP2B6 die wichtigsten für den Abbau von Efavirenz verantwortlichen Isoenzyme sind und dass der Wirkstoff die P450-Isoenzyme 2C9, 2C19 und 3A4 hemmt. In *In-vitro*-Studien hemmte Efavirenz CYP2E1 nicht. CYP2D6 und CYP1A2 hemmte es nur bei Konzentrationen, die weit über den in klinischer Anwendung erreichten Konzentrationen lagen.

Bei Patienten mit homozygoter G516T-Variante des Isoenzym CYP2B6 kann die Efavirenz-Konzentration im Plasma erhöht sein. Die klinische Bedeutung dieser Assoziation ist nicht bekannt, jedoch ist die Möglichkeit nicht auszuschließen, dass die Häufigkeit und Schwere Efavirenz-assoziiierter unerwünschter Ereignisse zunimmt.

Es konnte gezeigt werden, dass Efavirenz durch Induktion der P450-Enzyme seinen eigenen Metabolismus induziert. Bei nicht-infizierten Probanden führten Mehrfachdosen von 200 bis 400 mg/Tag über 10 Tage zu einer geringeren Akkumulation als erwartet (um 22 % bis 42 % niedriger) und zu einer kürzeren terminalen Halbwertszeit von 40 bis 55 Stunden (Halbwertszeit der Einzeldosis 52 bis 76 Stunden).

Emtricitabin wird nur in geringem Umfang metabolisiert. Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (ca. 9 % der Dosis) sowie

Tabelle 6: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Daten aus Studie GS-US-177-0105

Parameter	Efavirenz (n=45)			Emtricitabin (n=45)			Tenofoviridisoproxilfumarat (n=45)		
	Prüfung	Vergleich	GMR (%) (90 %-KI)	Prüfung	Vergleich	GMR (%) (90 %-KI)	Prüfung	Vergleich	GMR (%) (90 %-KI)
C_{max} (ng/ml)	2.264,3 (26,8)	2.308,6 (30,3)	98,79 (92,28, 105,76)	2.130,6 (25,3)	2.384,4 (20,4)	88,84 (84,02, 93,94)	325,1 (34,2)	352,9 (29,6)	91,46 (84,64, 98,83)
AUC_{0-last} (ng·h/ml)	125.623,6 (25,7)	132.795,7 (27,0)	95,84 (90,73, 101,23)	10.682,6 (18,1)	10.874,4 (14,9)	97,98 (94,90, 101,16)	1.948,8 (32,9)	1.969,0 (32,8)	99,29 (91,02, 108,32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146.074,9 (33,1)	155.518,6 (34,6)	95,87 (89,63, 102,55)	10.854,9 (17,9)	11.054,3 (14,9)	97,96 (94,86, 101,16)	2.314,0 (29,2)	2.319,4 (30,3)	100,45 (93,22, 108,23)
T_{1/2} (h)	180,6 (45,3)	182,5 (38,3)		14,5 (53,8)	14,6 (47,8)		18,9 (20,8)	17,8 (22,6)	

Prüfung: Einnahme einer einzelnen Fixkombinationstablette im Nüchternzustand
 Vergleich: Efavirenz 600 mg als Einzeldosis-Tablette, 200 mg Emtricitabin als Kapsel und 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat als Tablette, eingenommen im Nüchternzustand
 Die Angaben für Prüfung und Vergleich sind Mittelwerte (% Variationskoeffizient)
 GMR = geometrisch mittlere Ratio auf Grundlage der adjustierten Mittelwerte; KI = Konfidenzintervall

die Konjugation mit Glukuronsäure zum 2'-O-Glukuronid (ca. 4 % der Dosis). *In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass weder Tenofoviridisoproxilfumarat noch Tenofovir Substrate für CYP450-Enzyme sind. Weder Emtricitabin noch Tenofovir hemmen *in vitro* die Metabolisierung von Arzneimitteln, die von einem der wichtigen humanen CYP450-Isoenzyme, die an der Biotransformation von Arzneimitteln beteiligt sind, vermittelt wird. Emtricitabin hemmte auch nicht das für die Glukuronidierung verantwortliche Enzym Uridin-5'-Diphosphoglukuronyl-Transferase.

Elimination: Efavirenz besitzt eine relativ lange terminale Halbwertszeit von mindestens 52 Stunden nach Einzeldosen (siehe auch die oben dargestellten Ergebnisse der Bioäquivalenzstudie) und 40 bis 55 Stunden nach Mehrfachdosen. Ungefähr 14 bis 34 % der radioaktiv markierten Efavirenz-Dosis wurden im Harn wieder gefunden, und weniger als 1 % der Dosis wurde im Harn als unverändertes Efavirenz ausgeschieden.

Nach oraler Anwendung liegt die Eliminations-Halbwertszeit von Emtricitabin bei ca. 10 Stunden. Emtricitabin wird primär über die Nieren eliminiert, wobei die Dosis vollständig mit dem Urin (ca. 86 %) und der Fäzes (ca. 14 %) ausgeschieden wird. Dabei lagen 13 % der Emtricitabin-Dosis im Urin in Form von drei Metaboliten vor. Die systemische Clearance von Emtricitabin betrug im Durchschnitt 307 ml/min.

Nach oraler Anwendung liegt die Eliminations-Halbwertszeit von Tenofovir bei etwa 12 bis 18 Stunden. Tenofovir wird primär über die Nieren eliminiert, sowohl durch Filtration als auch durch ein aktives tubuläres Transportsystem, wobei nach intravenöser Anwendung etwa 70 bis 80 % der Dosis als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden werden. Die scheinbare Clearance von Tenofovir betrug im Durchschnitt 307 ml/min. Die renale Clearance betrug schätzungsweise ca. 210 ml/min; damit war diese Rate höher als die glomeruläre Filtrationsrate. Dies deutet darauf hin, dass die aktive tubuläre Sekretion bei der Ausscheidung von Tenofovir eine wichtige Rolle spielt.

Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit: Die pharmakokinetischen Eigenschaften von

Emtricitabin und Tenofovir bei männlichen und weiblichen Patienten sind vergleichbar. Obgleich begrenzte Daten darauf hinweisen, dass Frauen sowie asiatische und von den pazifischen Inseln stammende Patienten gegebenenfalls eine höhere Efavirenz-Exposition aufweisen können, scheint sich bei ihnen keine geringere Toleranz gegenüber Efavirenz zu finden.

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien zur Anwendung von Efavirenz, Emtricitabin oder Tenofovir bei älteren Patienten (über 65 Jahre) durchgeführt.

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien zur Anwendung von Atripla bei Säuglingen und Kindern durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung: Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat nach gleichzeitiger Anwendung der separaten Darreichungsformen oder nach Einnahme von Atripla bei HIV-infizierten Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wurden nicht geprüft.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emtricitabin 200 mg oder Tenofoviridisoproxil 245 mg wurden nach einmaliger Anwendung der Einzelpräparate bei nicht HIV-infizierten Patienten mit unterschiedlich schweren Nierenfunktionsstörungen bestimmt. Der Schweregrad der Nierenfunktionsstörung wurde anhand des Ausgangswerts der Kreatinin-Clearance bestimmt (normale Nierenfunktion bei Kreatinin-Clearance > 80 ml/min, leichte Nierenfunktionsstörung bei Kreatinin-Clearance = 50 bis 79 ml/min, mittelgradige Nierenfunktionsstörung bei Kreatinin-Clearance = 30 bis 49 ml/min und schwere Nierenfunktionsstörung bei Kreatinin-Clearance = 10 bis 29 ml/min).

Die mittlere Exposition (% CV) gegenüber Emtricitabin stieg von 12 µg · h/ml (25 %) bei Patienten mit normaler Nierenfunktion auf 20 µg · h/ml (6 %) bei Patienten mit einer leichten, auf 25 µg · h/ml (23 %) bei Patienten mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung und auf 34 µg · h/ml (6 %) bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung.

Die mittlere Exposition (% CV) gegenüber Tenofovir stieg von 2.185 ng · h/ml (12 %) bei Patienten mit normaler Nierenfunktion auf 3.064 ng · h/ml (30 %) bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung, auf 6.009 ng · h/ml (42 %) bei Patienten mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung und auf 15.985 ng · h/ml (45 %) bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung.

Bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD [end stage renal disease]) kam es zwischen zwei Dialysebehandlungen zu einem ausgeprägten Anstieg der Emtricitabin-Exposition über 72 Stunden auf 53 µg · h/ml (19 %) und der Tenofovir-Exposition über 48 Stunden auf 42.857 ng · h/ml (29 %).

Die Pharmakokinetik von Efavirenz wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Es wird jedoch weniger als 1 % der Efavirenz-Dosis unverändert im Urin ausgeschieden. Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Efavirenz-Exposition ist daher wahrscheinlich sehr gering.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) wird die Anwendung von Atripla nicht empfohlen, da bei dieser Patientengruppe eine Anpassung des Dosisintervalls von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich ist, die mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung: Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Atripla wurden nicht bei HIV-infizierten Patienten mit einer Leberfunktionsstörung geprüft. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist Atripla mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung darf Atripla nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3) und wird nicht bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung empfohlen. In einer Studie mit einer Einzeldosis von Efavirenz war die Halbwertszeit bei dem einzigen Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Klasse C nach Child-Pugh-Turcotte) verdoppelt, was auf die Möglichkeit einer deutlich vermehr-

ten Anreicherung hindeutete. Eine Studie mit Mehrfachgabe von Efavirenz zeigte keine relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Efavirenz bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Klasse A nach Child-Pugh-Turcotte) im Vergleich zur Kontrolle. Die Daten reichten nicht aus, um zu bestimmen, ob eine mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung (Klasse B oder C nach Child-Pugh-Turcotte) die Pharmakokinetik von Efavirenz beeinflusst.

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei nicht-HBV-infizierten Patienten mit unterschiedlich schwerer Leberinsuffizienz nicht untersucht. Im Allgemeinen entsprach die Pharmakokinetik von Emtricitabin bei HBV-infizierten Patienten der bei gesunden Probanden und bei HIV-infizierten Patienten.

Tenofoviridisoproxilfumarat wurde als Einzeldosis von 300 mg bei nicht-HIV-infizierten Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägten Leberfunktionsstörungen (Definition gemäß CPT-Klassifikation) angewendet. Die Pharmakokinetik von Tenofovir war bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht wesentlich verändert. Daher ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung für Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei 3 von 20 Feten/Neugeborenen von mit Efavirenz behandelten Cynomolgus-Affen wurden nach Dosen, die zu ähnlichen Plasmakonzentrationen von Efavirenz wie beim Menschen führten, Fehlbildungen beobachtet. Anenzephalie und unilaterale Anophthalmie mit sekundärer Vergrößerung der Zunge (Makroglossie) wurden bei einem Fetus, Mikroophthalmie bei einem anderen und eine Gaumenspalte bei einem dritten Fetus beobachtet. Bei Ratten induzierte Efavirenz fetale Resorptionen. Bei Feten von mit Efavirenz behandelten Ratten und Kaninchen wurden keine Fehlbildungen beobachtet.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Reproduktionstoxizität/entwicklungsspezifischen Toxizität ließen die präklinischen Daten zu Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zum karzinogenen Potential von Efavirenz zeigten eine höhere Inzidenz von Leber- und Lungentumoren bei weiblichen Mäusen, jedoch nicht bei männlichen Mäusen. Der Mechanismus der Tumorbildung und die potentielle Bedeutung für den Menschen sind nicht bekannt. Studien zum karzinogenen Potential von Efavirenz bei männlichen Mäusen und männlichen und weiblichen Ratten waren negativ. Während das karzinogene Potential beim Menschen unbekannt ist, deuten diese Daten darauf hin, dass der klinische Nutzen von Efavirenz das potentielle Karzinogenitätsrisiko beim Menschen aufwiegt.

Tenofoviridisoproxilfumarat zeigte im Rahmen einer Langzeit-Karzinogenitätsstudie an Ratten bei oraler Anwendung kein karzinogenes Potential. Eine Langzeit-Karzinogenitätsstudie an Mäusen ergab bei oraler Anwendung eine geringe Inzidenz von Duodenal-Karzinomen, die wahrscheinlich mit der hohen lokalen Konzentration von Tenofoviridisoproxilfumarat im Gastrointestinaltrakt bei Dosierungen von 600 mg/kg/Tag zusammenhängt. Zwar ist der Entstehungsmechanismus der Tumore unklar, doch ist es unwahrscheinlich, dass diese Studienergebnisse für die Anwendung beim Menschen relevant sind.

Emtricitabin zeigte im Rahmen von Langzeitstudien an Ratten und Mäusen kein karzinogenes Potential.

In den konventionellen Genotoxizitätstests waren Efavirenz und Emtricitabin negativ. Zwei von drei *In-vitro*-Studien zur Genotoxizität von Tenofoviridisoproxilfumarat waren positiv. Der *In-vivo*-Mikro-nukleus-Test war jedoch negativ. Die Kombination von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat zeigte positive Ergebnisse im *In-vitro*-Maus-Lymphom-Test, mit vergleichbaren Resultaten wie unter Tenofoviridisoproxilfumarat allein. Im bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test) waren Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination negativ.

Cynomolgus-Affen erhielten ein Jahr lang oder länger Efavirenz in einer Dosis, die zu mittleren AUC-Werten führte, die etwa um das Zweifache über den Werten lagen, die beim Menschen unter der empfohlenen Dosis erreicht werden. Es wurden Gallengangshyperplasien beobachtet, die sich nach Beendigung der Behandlung zurückbildeten. Bei Ratten wurde eine Gallengangsfibrose beobachtet. Kurzfristige Krampfanfälle wurden bei einigen Affen beobachtet, die Efavirenz für mindestens 1 Jahr in einer Dosierung erhielten, die zu 4- bis 13-fach höheren Plasma AUC-Werten führte, verglichen mit Menschen, die die empfohlene Dosis erhielten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Präklinische Untersuchungen zu Tenofoviridisoproxilfumarat an Ratten, Hunden und Affen zeigten Auswirkungen auf die Knochen sowie eine Abnahme der Serumphosphat-Konzentration. Die Knochentoxizität wurde in Form von Osteomalazie (Affen) und verringerter Knochenmineraldichte (Ratten und Hunde) diagnostiziert. Die Ergebnisse aus den Untersuchungen an Ratten und Affen deuten auf eine wirkstoffbedingte Verringerung der intestinalen Phosphatresorption mit potentieller sekundärer Verringerung der Knochenmineraldichte hin. Die diesen Toxizitäten zu Grunde liegenden Mechanismen sind noch nicht vollständig bekannt.

In einer einmonatigen Studie der Kombination Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat an Hunden wurden keine vermehrten toxischen Effekte im Vergleich zu den Einzelsubstanzen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Croscarmellose-Natrium
Hyprolose
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Natriumdodecylsulfat

Tablettenfilm:
Eisen(II,III)-oxid
Eisen(III)-oxid
Macrogol 3350
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 30 Filmtabletten und Silicagel-Trocknungsmittel enthält.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 und 3 Flaschen, die jeweils 30 Filmtabletten enthalten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
Co. Cork
Irland

7a. Parallel vertrieben und umgepackt:

kohipharma GmbH
Im Holzhaus 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13. Dezember 2007

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.