ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di efavirenz, 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mmol (23,6 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, di colore rosa, a forma di capsula, di dimensioni 20 mm x 10,4 mm, impressa con la scritta "123" su un lato e liscia sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Atripla è una combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato. È indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni con soppressione virologica a livelli di HIV-1 RNA <50 copie/ml per più di tre mesi con la terapia antiretrovirale di combinazione in corso. I pazienti non devono aver manifestato fallimenti virologici con qualsiasi terapia antiretrovirale precedente e prima dell'inizio del primo regime antiretrovirale non devono essere stati portatori di ceppi virali con mutazioni conferenti resistenza significativa ad uno qualsiasi dei tre componenti contenuti in Atripla (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La dimostrazione dei benefici di Atripla è principalmente basata sui dati a 48 settimane di uno studio clinico nel quale pazienti con soppressione virologica stabile in terapia antiretrovirale di combinazione sono passati al trattamento con Atripla (vedere paragrafo 5.1). Non sono attualmente disponibili dati derivati da studi clinici con Atripla in pazienti non pretrattati o in pazienti intensamente pretrattati.

Non sono disponibili dati che supportino l'uso di Atripla in combinazione con altri antiretrovirali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico con esperienza nel campo dell'infezione da HIV.

Posologia

Adulti
La dose raccomandata di Atripla è di una compressa, assunta per via orale, una volta al giorno.

Se il paziente dimentica una dose di Atripla entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Atripla al più presto e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente

dimentica una dose di Atripla per oltre 12 ore ed è quasi l'ora della dose successiva, non deve assumere la dose dimenticata e proseguire semplicemente con lo schema di dosaggio abituale.

Se il paziente vomita entro 1 ora dall'assunzione di Atripla, deve assumere un'altra compressa. Se il paziente vomita oltre 1 ora dopo l'assunzione di Atripla, non è necessario che assuma un'ulteriore dose.

Si raccomanda di assumere Atripla a stomaco vuoto, dal momento che l'assunzione di cibo può aumentare l'esposizione a efavirenz e comportare un aumento nella frequenza di reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Per migliorare la tollerabilità ad efavirenz riguardo agli effetti indesiderati a carico del sistema nervoso, si consiglia la somministrazione del medicinale al momento di coricarsi (vedere paragrafo 4.8).

Si prevede che l'esposizione a tenofovir (AUC) sia ridotta di circa il 30% dopo somministrazione di Atripla a stomaco vuoto, rispetto all'assunzione del componente singolo tenofovir disoproxil con un pasto (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati sul significato clinico della riduzione dell'esposizione farmacocinetica. Nei pazienti con soppressione virologica, ci si attende che la rilevanza clinica di tale riduzione sia limitata (vedere paragrafo 5.1).

Nel caso in cui fosse indicata l'interruzione della terapia per uno dei componenti di Atripla, o nel caso in cui fosse necessario un adattamento della dose, sono disponibili formulazioni separate di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil. Si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

In caso di interruzione della terapia con Atripla, è necessario tenere presente la lunga emivita di efavirenz (vedere paragrafo 5.2) e la lunga emivita intracellulare di tenofovir ed emtricitabina. A causa della variabilità interpaziente di questi parametri e del rischio che si sviluppi resistenza, devono essere consultate le linee guida terapeutiche per il trattamento dell'HIV, tenendo anche presente il motivo di interruzione del trattamento.

Adattamento della dose: in caso di co-somministrazione di Atripla e rifampicina a pazienti di peso pari o superiore a 50 kg, si può prendere in considerazione una dose supplementare di 200 mg/die (800 mg in totale) di efavirenz (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Anziani
Atripla deve essere somministrato con cautela ai pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale
L'uso di Atripla non è raccomandato nei pazienti con moderata o grave compromissione renale (clearance della creatinina (CrCl) < 50 ml/min). Nei pazienti con moderata o grave compromissione renale è richiesto un adattamento degli intervalli di dose di emtricitabina e tenofovir disoproxil, adattamento che non può essere ottenuto con la compressa della combinazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica
La farmacocinetica di Atripla non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica. I pazienti affetti da malattie epatiche di grado lieve (Child-Pugh-Turcotte (CPT), di classe A) possono essere trattati con la dose di Atripla normalmente raccomandata (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). I pazienti devono essere accuratamente tenuti sotto controllo per eventuali reazioni avverse, specialmente per i sintomi a carico del sistema nervoso correlati ad efavirenz (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Se la terapia con Atripla viene interrotta in pazienti co-infetti da HIV e HBV, questi pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo per rilevare esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Atripla nei bambini al di sotto di 18 anni di età non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Le compresse di Atripla devono essere inghiottite intere con acqua, una volta al giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Grave compromissione epatica (CPT di classe C) (vedere paragrafo 5.2).

Co-somministrazione con terfenadina, astemizolo, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil o con gli alcaloidi della segale cornuta (ad es. ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina). La competizione per il citocromo P450 (CYP) 3A4 da parte di efavirenz può inibire il metabolismo e creare potenziali reazioni avverse gravi e/o fatali (ad es. aritmie cardiache, sedazione prolungata o depressione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con elbasvir/grazoprevir a causa di una riduzione significativa prevista delle concentrazioni plasmatiche di elbasvir e grazoprevir. Questo effetto è dovuto all'induzione del CYP3A4 o della P-gp da parte di efavirenz, che può determinare la perdita dell'efficacia terapeutica di elbasvir/grazoprevir (vedere paragrafo 4.5)

Co-somministrazione con voriconazolo. Efavirenz riduce significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo mentre a sua volta il voriconazolo aumenta, in modo altrettanto significativo, le concentrazioni plasmatiche di efavirenz. Dal momento che Atripla è un prodotto di combinazione a dose fissa, la dose di efavirenz non può essere modificata (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) per non rischiare la diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e la diminuzione dell'effetto clinico di efavirenz (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione a pazienti con:
- anamnesi familiare di morte improvvisa o prolungamento congenito dell'intervallo QTc visibile da elettrocardiogramma o con qualsiasi altra condizione medica nota per prolungare l'intervallo QTc.
- anamnesi di aritmie cardiache sintomatiche o con bradicardia clinicamente significativa o con insufficienza cardiaca congestizia accompagnata da una ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro.
- gravi disturbi dell'equilibrio elettrolitico, ad es., ipocaliemia o ipomagnesemia.

Co-somministrazione con farmaci noti per prolungare l'intervallo QTc (proaritmici).
Tali farmaci includono:

- antiaritmici delle classi IA e III,
- neurolettici, agenti antidepressivi,
- alcuni antibiotici, inclusi alcuni agenti delle seguenti classi: macrolidi, fluorochinoloni, agenti antifungini imidazolici e triazolici,
- alcuni antistaminici non sedativi (terfenadina, astemizolo),
- cisapride,
- flecainide,
- alcuni antimalarici,
- metadone (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Co-somministrazione con altri medicinali

In quanto medicinale a combinazione fissa, Atripla non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti gli stessi principi attivi, emtricitabina o tenofovir disoproxil. Atripla non deve essere co-somministrato con medicinali contenenti efavirenz a meno che non sia necessario per l'adattamento della dose, ad esempio con rifampicina (vedere paragrafo 4.2). A causa delle analogie con emtricitabina, Atripla non deve essere somministrato in concomitanza con altri analoghi della citidina, come lamivudina (vedere paragrafo 4.5). Atripla non deve essere somministrato con adefovir dipivoxil o con medicinali contenenti tenofovir alafenamide.

La co-somministrazione di Atripla e didanosina non è raccomandata poiché l'esposizione alla didanosina aumenta significativamente in seguito a co-somministrazione di tenofovir disoproxil, che può aumentare il rischio di reazioni avverse correlate alla didanosina (vedere paragrafo 4.5). Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali.

La co-somministrazione di Atripla e sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir non è raccomandata poiché le concentrazioni plasmatiche di velpatasvir e voxilaprevir potrebbero diminuire in seguito a co-somministrazione di efavirenz con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.5).

Non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia di Atripla in combinazione con altri antiretrovirali.

L'uso concomitante di estratti di Ginkgo biloba non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Passaggio da un regime antiretrovirale contenente PI

I dati attualmente disponibili indicano che nei pazienti con regime antiretrovirale contenente PI, il passaggio ad Atripla può comportare una riduzione della risposta alla terapia (vedere paragrafo 5.1). Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per rialzi della carica virale e, dal momento che il profilo di sicurezza di efavirenz differisce da quello degli inibitori della proteasi, per le reazioni avverse.

Infezioni opportunistiche

I pazienti che ricevono Atripla o qualsiasi altra terapia antiretrovirale possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicazioni dell'infezione da HIV, e pertanto devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento di pazienti con malattie associate all'HIV.

Trasmissione dell'HIV

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Effetti del cibo

La somministrazione di Atripla con il cibo può aumentare l'esposizione a efavirenz (vedere paragrafo 5.2) e portare ad un aumento della frequenza delle reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di assumere Atripla a stomaco vuoto, preferibilmente al momento di coricarsi.

Malattia epatica

La farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia di Atripla non sono state dimostrate in pazienti con significative patologie epatiche di base (vedere paragrafo 5.2). Atripla è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3) e non è raccomandato in pazienti con moderata compromissione epatica. Poiché efavirenz è metabolizzato principalmente dal sistema del CYP, si dovrà adottare cautela nella somministrazione di Atripla a pazienti con lieve compromissione epatica. Questi pazienti devono essere accuratamente tenuti sotto controllo per le reazioni avverse legate ad efavirenz, specialmente per quanto riguarda i sintomi a carico del sistema nervoso. A intervalli regolari vanno eseguiti gli esami di laboratorio per la valutazione di malattie epatiche (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con una disfunzione epatica preesistente, epatite cronica attiva compresa, mostrano una frequenza più elevata di anomalie della funzionalità epatica durante la terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy*, CART) e devono essere controllati in base alla pratica clinica corrente. Nel caso di prove di peggioramento della malattia epatica o di persistente aumento delle transaminasi sieriche che superi di 5 volte i limiti superiori della norma, il beneficio del proseguimento della terapia con Atripla deve essere valutato alla luce del rischio potenziale di una tossicità epatica significativa. In questi pazienti, occorre considerare la sospensione o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Inoltre, si raccomanda il controllo degli enzimi epatici nei pazienti trattati con altri medicinali associati a tossicità epatica.

Eventi epatici
I casi post-marketing segnalati di insufficienza epatica hanno anche riguardato pazienti senza malattia epatica preesistente o altri fattori di rischio evidenti (vedere paragrafo 4.8). In tutti i pazienti, indipendentemente dalla preesistenza di disfunzione epatica o di altri fattori di rischio, deve essere preso in considerazione il controllo degli enzimi epatici.

Pazienti con HIV e co-infezione con virus dell'epatite B (HBV) o C (HCV)
I pazienti con epatite cronica B o C sottoposti a trattamento con CART presentano un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali.

I medici devono fare riferimento alle attuali linee guida terapeutiche per il trattamento ottimale dell'infezione da HIV in pazienti co-infetti da HBV.

In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B o C, si rimanda anche al relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

La sicurezza e l'efficacia di Atripla non sono state studiate per il trattamento dell'infezione cronica da HBV. Emtricitabina e tenofovir, individualmente e in combinazione, sono risultati attivi contro il virus HBV in studi di farmacodinamica (vedere paragrafo 5.1). La limitata esperienza clinica suggerisce che emtricitabina e tenofovir disoproxil abbiano un'attività anti-HBV quando usati in combinazione nella terapia antiretrovirale di combinazione per controllare l'infezione da HIV. Nei pazienti co-infetti con HIV e HBV, l'interruzione della terapia con Atripla può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite. I pazienti co-infetti da HIV e HBV che hanno interrotto la somministrazione di Atripla, devono essere tenuti sotto stretto controllo, con un *follow up* sia clinico che di laboratorio, per almeno quattro mesi dopo l'interruzione del trattamento con Atripla. Se appropriato, può essere giustificata la ripresa della terapia per l'epatite B. Nei pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto l'esacerbazione dell'epatite post-trattamento può condurre a scompenso epatico.

Prolungamento del QTc

È stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc con l'uso di efavirenz (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Prendere in considerazione delle alternative ad Atripla nei pazienti a maggiore rischio di torsioni di punta o nei pazienti che ricevono farmaci con un noto rischio di torsioni di punta.

Sintomi psichiatrici

Nei pazienti trattati con efavirenz sono state riportate reazioni avverse a livello psichiatrico. Pazienti con una storia di disturbi psichiatrici sembrano essere a rischio maggiore di presentare gravi reazioni avverse di tipo psichiatrico. In particolare, la depressione grave è stata più comune nei pazienti con una storia di depressione. Sono stati anche segnalati casi post-marketing di grave depressione, morte per suicidio, episodi deliranti, comportamento psicotico e catatonia. I pazienti devono essere avvertiti che se riscontrano sintomi quali depressione grave, psicosi o ideazione suicidaria, devono contattare immediatamente il medico per valutare la possibilità che questi sintomi siano correlati all'uso di efavirenz e, in questo caso, stabilire se il rischio di continuare la terapia sia maggiore rispetto ai benefici (vedere paragrafo 4.8).

Sintomi a carico del sistema nervoso

In studi clinici su pazienti che ricevevano 600 mg di efavirenz al giorno sono stati frequentemente riportati effetti indesiderati comprendenti tra l'altro: capogiri, insonnia, sonnolenza, diminuzione della concentrazione e sogni anomali. La comparsa di capogiri è stata osservata anche in studi clinici condotti con emtricitabina e tenofovir disoproxil. La comparsa di cefalea è stata osservata in studi clinici con emtricitabina (vedere paragrafo 4.8). I sintomi a carico del sistema nervoso associati a efavirenz in genere iniziano durante il primo o il secondo giorno di terapia e solitamente terminano dopo le prime 2-4 settimane. I pazienti devono essere informati che se questi sintomi comunemente riscontrati dovessero presentarsi è probabile che aumentino con il proseguimento della terapia e che non sono predittivi di una successiva comparsa di altri sintomi psichiatrici meno frequenti.

Crisi convulsive

Nei pazienti trattati con efavirenz sono state osservate convulsioni, in genere in soggetti che già presentavano una storia pregressa di crisi convulsive. Pazienti in trattamento concomitante con medicinali anticonvulsivi metabolizzati principalmente nel fegato, quali fenitoina, carbamazepina e fenobarbital, possono richiedere controlli periodici dei livelli plasmatici. In uno studio d'interazione farmacologica, le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina sono diminuite quando la carbamazepina è stata somministrata in associazione a efavirenz (vedere paragrafo 4.5). Bisogna usare cautela con tutti i pazienti con storia di crisi convulsive.

Compromissione renale

Atripla non è raccomandato in pazienti con moderata o grave compromissione renale (clearance della creatinina < 50 ml/min). Un adattamento della dose di emtricitabina e tenofovir disoproxil è richiesto in pazienti con compromissione renale moderata o grave, adattamento che non può essere ottenuto con le compresse della combinazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). L'uso di Atripla deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici. Se l'uso concomitante di Atripla e di agenti nefrotossici (ad es. aminoglicosidi, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir, interleukina-2) è inevitabile, la funzionalità renale deve essere monitorata settimanalmente (vedere paragrafo 4.5).

Dopo l'inizio della somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) multipli o a dosi elevate, sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta in pazienti trattati con tenofovir disoproxil che presentavano fattori di rischio di disfunzioni renale. Se Atripla viene somministrato congiuntamente a un FANS, si deve controllare in modo adeguato la funzione renale.

Con l'impiego di tenofovir disoproxil nella pratica clinica sono stati riportati casi di insufficienza renale, compromissione renale, creatinina elevata, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi) (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda di misurare la clearance della creatinina in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia con Atripla e di monitorare la funzionalità renale (clearance della creatinina e fosfato sierico) dopo due-quattro settimane di trattamento, dopo tre mesi di trattamento e in seguito ogni tre-sei mesi nei pazienti senza fattori di rischio renali. In pazienti a rischio di disfunzione renale o con una storia di disfunzione renale è necessario un monitoraggio più frequente della funzionalità renale.

Se il fosfato sierico è < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o se la clearance della creatinina risulta < 50 ml/min in un paziente che assume Atripla, la funzionalità renale deve essere valutata nuovamente entro una settimana, includendo la misurazione delle concentrazioni di glucosio nel sangue, di potassio ematico e di glucosio nelle urine (vedere paragrafo 4.8, tubulopatia prossimale). Poiché Atripla è un medicinale di combinazione e poiché l'intervallo di dosaggio dei singoli componenti non può essere modificato, il trattamento con Atripla deve essere interrotto nei pazienti con valori confermati di clearance della creatinina < 50 ml/min o con decrementi del fosfato sierico a < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruzione del trattamento con Atripla deve essere presa in considerazione anche in caso di declino progressivo della funzione renale qualora non sia stata identificata alcuna altra causa. Nel caso in cui fosse indicata l'interruzione della terapia per uno dei componenti di Atripla, o nel caso in cui fosse necessario un adattamento di dose, sono disponibili formulazioni separate di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil.

Effetti sulle ossa

In uno studio controllato condotto per 144 settimane, in cui tenofovir disoproxil è stato comparato con stavudina in combinazione con lamivudina ed efavirenz in pazienti non pretrattati con antiretrovirali, sono state osservate lievi diminuzioni della densità minerale ossea nell'anca e nella colonna vertebrale in entrambi i gruppi. Le diminuzioni della densità minerale ossea nella spina dorsale e le variazioni dal basale nei bio-marker ossei sono state significativamente superiori nel gruppo trattato con tenofovir disoproxil alla 144ª settimana. Le diminuzioni della densità minerale ossea nell'anca sono state significativamente più elevate in questo gruppo fino alla 96ª settimana. Tuttavia, non è stato rilevato un aumento del rischio di fratture o l'evidenza di rilevanti anomalie delle ossa dopo 144 settimane di trattamento.

In altri studi (prospettici e trasversali), le diminuzioni più marcate della BMD sono state osservate in pazienti trattati con tenofovir disoproxil come parte di un regime contenente un inibitore della proteasi boosterato. Per i pazienti con osteoporosi che presentano un alto rischio di fratture devono essere presi in considerazione regimi terapeutici alternativi.

Le anomalie delle ossa (che raramente conducono a fratture) possono essere associate a tubulopatia renale prossimale (vedere paragrafo 4.8). Se si sospettano anomalie delle ossa si deve richiedere un consulto appropriato.

Reazioni cutanee

In associazione ai singoli componenti di Atripla, sono stati segnalati rash cutanei da lievi a moderati. I rash associati ai componenti di efavirenz scompaiono solitamente durante il proseguimento della terapia. Per renderli più tollerabili e accelerarne la risoluzione, si può far uso di opportuni antistaminici e/o corticosteroidi. In meno dell'1% dei pazienti trattati con efavirenz sono stati segnalati rash grave associato a vescicole, desquamazione umida o ulcerazione (vedere paragrafo 4.8). L'incidenza dei casi di eritema multiforme o sindrome di Stevens-Johnson è stata dello 0,1% circa. La terapia con Atripla deve essere sospesa in pazienti con rash gravi associati a pustole, desquamazione, affezione delle mucose o febbre. La casistica di pazienti trattati con efavirenz che abbiano in precedenza interrotto altri antiretrovirali della classe degli NNRTI è limitata. Atripla non è raccomandato nei pazienti che hanno manifestato una reazione cutanea potenzialmente fatale (ad es. sindrome di Stevens-Johnson) durante l'assunzione di un NNRTI.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleos(t)idici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati con stavudina, didanosina e zidovudina. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; queste riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disordini neurologici sono transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleos(t)idici che presenta manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali, causando condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un trattamento.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Pazienti con HIV-1 che presentano mutazioni

Atripla deve essere evitato in pazienti che presentano ceppi HIV-1 con la mutazione K65R, M184V/I o K103N (vedere paragrafi 4.1 e 5.1).

Anziani

Atripla non è stato studiato nei pazienti di età superiore a 65 anni. È più probabile che i pazienti anziani abbiano una funzione epatica o renale ridotta, pertanto Atripla deve essere usato con cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

Questo medicinale contiene 23,6 mg di sodio per dose, equivalenti all'1,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché Atripla contiene efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil, qualsiasi interazione che sia stata osservata con questi principi attivi può anche verificarsi con Atripla. Sono stati effettuati studi d'interazione con questi principi attivi solo negli adulti.

In quanto medicinale a combinazione fissa, Atripla non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti i principi attivi emtricitabina o tenofovir disoproxil. Atripla non deve essere co-somministrato con medicinali contenenti efavirenz a meno che non sia necessario per l'adattamento della dose, ad esempio con rifampicina (vedere paragrafo 4.2). A causa dell'analogia con emtricitabina, Atripla non deve essere somministrato in concomitanza con altri analoghi della citidina, come lamivudina. Atripla non deve essere somministrato con adefovir dipivoxil o con medicinali contenenti tenofovir alafenamide.

Efavirenz è un induttore *in vivo* di CYP3A4, CYP2B6 e UGT1A1. I composti substrati di questi enzimi possono avere concentrazioni plasmatiche ridotte quando somministrati in associazione con efavirenz. Efavirenz può esercitare un'induzione su CYP2C19 e CYP2C9; è stata tuttavia osservata *in vitro* anche un'inibizione e l'effetto netto della co-somministrazione con substrati di questi enzimi non è chiaro (vedere paragrafo 5.2).

L'esposizione a efavirenz può essere aumentata quando viene assunto con medicinali (ad esempio ritonavir) o alimenti (come ad es. succo di pompelmo) che inibiscono l'attività di CYP3A4 o CYP2B6. I composti o le preparazioni erboristiche (come gli estratti di Gingko biloba e l'erba di S. Giovanni) che inducono questi enzimi possono causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di efavirenz. L'uso concomitante dell'erba di S. Giovanni è controindicato (vedere paragrafo 4.3). L'uso concomitante di estratti di Ginkgo biloba non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Studi *in vitro* e studi di farmacocinetica clinica hanno dimostrato che il potenziale d'interazioni mediate da CYP fra emtricitabina e tenofovir disoproxil ed altri medicinali è basso.

Interazione con il test per cannabinoidi

Efavirenz non si lega ai recettori dei cannabinoidi. Con alcuni metodi di screening sono stati segnalati risultati falsi positivi al test per la presenza di cannabinoidi in soggetti non infetti e con infezione da HIV che ricevevano efavirenz. In questi casi si raccomandano test di conferma con un metodo più specifico, come la gascromatografia/spettrometria di massa.

Controindicazioni all'uso concomitante

Atripla non deve essere somministrato contemporaneamente a terfenadina, astemizolo, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil, o agli alcaloidi della segale cornuta (ad es. ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) in quanto l'inibizione del loro metabolismo può portare ad eventi gravi che mettono in pericolo la vita del paziente (vedere paragrafo 4.3).

Elbasvir/grazoprevir: la co-somministrazione di Atripla con elbasvir/grazoprevir è controindicata perché può portare alla perdita della risposta virologica a elbasvir/grazoprevir (vedere paragrafo 4.3 e Tabella 1).

Voriconazolo: la co-somministrazione di dosi standard di efavirenz e voriconazolo è controindicata. Dal momento che Atripla è un prodotto di combinazione a dose fissa, la dose di efavirenz non può essere modificata; pertanto, voriconazolo e Atripla non devono essere co-somministrati (vedere paragrafo 4.3 e Tabella 1).

Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*): la co-somministrazione di Atripla ed erba di S. Giovanni o preparazioni erboristiche contenenti erba di S. Giovanni è controindicata. I livelli plasmatici di efavirenz possono essere ridotti con l'uso concomitante di erba di S. Giovanni, per via dell'induzione degli enzimi che metabolizzano i medicinali e/o delle proteine di trasporto da parte dell'erba di S. Giovanni. Se un paziente sta già assumendo erba di S. Giovanni, ne deve interrompere l'assunzione; il medico deve controllare la carica virale e, se possibile, i livelli di efavirenz. I livelli di efavirenz possono aumentare quando si interrompe l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. L'effetto induttore dell'erba di S. Giovanni può persistere per almeno due settimane dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Farmaci che prolungano il QTc: Atripla è controindicato con l'utilizzo concomitante di farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QTc e che potrebbero causare torsioni di punta, tra cui: antiaritmici di classe IA e III, neurolettici e agenti antidepressivi, alcuni antibiotici inclusi alcuni agenti delle seguenti classi: macrolidi, fluorochinoloni, antifungini imidazolici e triazolici, alcuni antistaminici non sedativi (terfenadina, astemizolo), cisapride, flecainide, alcuni antimalarici e metadone (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato

Atazanavir/ritonavir: non sono disponibili dati sufficienti per fornire raccomandazioni di dosaggio per atazanavir/ritonavir in combinazione con Atripla. Pertanto, la co-somministrazione di atazanavir/ritonavir ed Atripla non è raccomandata. (vedere Tabella 1).

Didanosina: la co-somministrazione di Atripla e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e Tabella 1).

Sofosbuvir/velpatasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: la co-somministrazione di Atripla e sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e Tabella 1).

Medicinali eliminati per via renale: poiché emtricitabina e tenofovir vengono eliminati principalmente attraverso i reni, la co-somministrazione di Atripla e medicinali che riducono la funzione renale o che competono per secrezione tubulare attiva (ad es. cidofovir) può innalzare le concentrazioni sieriche di emtricitabina, tenofovir e/o dei medicinali co-somministrati.

L'uso di Atripla deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici. Questi comprendono, tra l'altro: aminoglicosidi, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleukina-2 (vedere paragrafo 4.4).

Altre interazioni

Le interazioni tra Atripla o il suo singolo componente/i suoi singoli componenti e altri medicinali sono riportate nella seguente Tabella 1 (l'aumento è indicato come "↑", la diminuzione come "↓", nessuna variazione come "↔", due volte al giorno come "b.i.d.", una volta al giorno come "q.d.", una volta ogni 8 ore come "q8h"). Quando disponibili, gli intervalli di confidenza 90% sono riportati tra parentesi.

Tabella 1: Interazioni tra Atripla o il suo singolo componente/ i suoi singoli componenti e altri medicinali

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	**Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)**
ANTI-INFETTIVI		
Antivirali per HIV		
Inibitori delle proteasi		
Atazanavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (da ↓ 42 a ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (da ↓ 50 a ↑ 5) C_{min}: ↓ 26% (da ↓ 46 a ↑ 10) La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir e tenofovir è risultata in una maggiore esposizione a tenofovir. Concentrazioni maggiori di tenofovir possono potenziare gli eventi avversi associati a tenofovir, incluse le patologie renali.	La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir ed Atripla non è raccomandata.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., tutti somministrati con cibo) Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., tutti somministrati con cibo)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (da ↓ 9% a ↑ 10%) C_{max}: ↑ 17%* (da ↑ 8 a ↑27) C_{min}: ↓ 42%* (da ↓ 31 a ↓ 51) Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (da ↓ 10% a ↑ 26%) C_{max}: ↔*/** (da ↓ 5% a ↑ 26%) C_{min}: ↑ 12%*/** (da ↓ 16 a ↑ 49) (induzione del CYP3A4). * Quando comparato ad atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. somministrati di sera senza efavirenz. Questa diminuzione della C_{min} di atazanavir può contrastare negativamente l'efficacia di atazanavir. ** sulla base di confronti storici. La co-somministrazione di efavirenz con atazanavir/ritonavir non è raccomandata.	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) * inferiore alle dosi raccomandate; si prevedono risultati simili con le dosi raccomandate.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (induzione del CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (inibizione del CYP3A4)	Atripla, in combinazione con darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno può determinare una C_{min} subottimale di darunavir. Se Atripla deve essere utilizzato in combinazione con darunavir/ritonavir, utilizzare per questi ultimi il regime 600/100 mg due

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	**Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)**
Darunavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./245 mg q.d.) * inferiore alla dose raccomandata	Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	volte al giorno. Darunavir/ritonavir devono essere utilizzati con cautela in combinazione con Atripla. Vedere ritonavir nella riga sotto. Il monitoraggio della funzionalità renale deve essere indicato in particolare nei pazienti con patologia di base sistemica o renale, o in pazienti che assumono agenti nefrotossici.
Darunavir/ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata. In base alle differenti vie di eliminazione, non è prevista alcuna interazione.	
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa.	Atripla e fosamprenavir/ritonavir possono essere co-somministrati senza adattamento della dose. Vedere ritonavir nella riga sotto.
Fosamprenavir/ritonavir/ Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Fosamprenavir/ritonavir/ Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (da ↓ 8 a ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Una riduzione simile nell'esposizione di indinavir è stata osservata quando indinavir 1.000 mg q8h è stato somministrato con efavirenz 600 mg q.d. (induzione del CYP3A4) Per la co-somministrazione di efavirenz con bassi dosaggi di ritonavir in combinazione con un inibitore delle proteasi, vedere il paragrafo seguente relativo a ritonavir.	Non sono disponibili dati sufficienti per fornire raccomandazioni per il dosaggio di indinavir con Atripla. Anche se il significato clinico di concentrazioni ridotte di indinavir non è stato ancora stabilito, è necessario considerare l'entità delle interazioni farmacocinetiche osservate quando si sceglie un regime che contenga sia efavirenz, un componente di Atripla, che indinavir.
Indinavir/Emtricitabina (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indinavir/Tenofovir disoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	**Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)**
Lopinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (da ↑ 25 a ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (da ↑ 37 a ↑ 66) Concentrazioni più alte di tenofovir potrebbero potenziare gli eventi avversi associati all'uso di tenofovir, incluse le patologie renali.	Non sono disponibili dati sufficienti per fornire raccomandazioni per il dosaggio di lopinavir/ritonavir con Atripla. La co-somministrazione di lopinavir/ritonavir ed Atripla non è raccomandata.
Lopinavir/ritonavir capsule molli o soluzione orale/Efavirenz	Sostanziale diminuzione dell'esposizione a lopinavir, che richiede un adattamento di dosaggio per lopinavir/ritonavir. Quando usati in combinazione con efavirenz e due NRTI, 533/133 mg di lopinavir/ritonavir (capsule molli) due volte al giorno hanno portato a concentrazioni plasmatiche di lopinavir simili a quelle con lopinavir/ritonavir (capsule molli) 400/100 mg prese due volte al giorno senza efavirenz (dati storici).	
Lopinavir/ritonavir compresse/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Concentrazioni di lopinavir: ↓ 30-40%	
(500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Concentrazioni di lopinavir: simili a lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno senza efavirenz. Adattamenti di dosaggio di lopinavir/ritonavir sono necessari se somministrati con efavirenz. Per la co-somministrazione di efavirenz con bassi dosaggi di ritonavir, in combinazione con un inibitore delle proteasi, vedere il paragrafo seguente relativo a ritonavir.	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	**Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)**
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonavir: Mattino AUC: ↑ 18% (da ↑ 6 a ↑ 33) Sera AUC: ↔ Mattino C_{max}: ↑ 24% (da ↑ 12 a ↑ 38) Sera C_{max}: ↔ Mattino C_{min}: ↑ 42% (da ↑ 9 a ↑ 86) Sera C_{min}: ↑ 24% (da ↑ 3 a ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21% (da ↑ 10 a ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (da ↑ 4 a ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (da ↑ 7 a ↑ 46) (inibizione del metabolismo ossidativo mediato da CYP). Quando efavirenz è stato somministrato con 500 mg o 600 mg di ritonavir due volte al giorno, la combinazione non è stata ben tollerata (ad es. si sono verificati capogiri, nausea, parestesia e aumento dei livelli degli enzimi epatici). Non sono disponibili dati sufficienti sulla tollerabilità di efavirenz in combinazione con bassi dosaggi di ritonavir (100 mg una o due volte al giorno).	La co-somministrazione di ritonavir a dosi di 600 mg ed Atripla non è raccomandata. Quando Atripla è utilizzato con bassi dosaggi di ritonavir, si deve considerare la possibilità di un incremento dell'incidenza degli eventi avversi associati a efavirenz, dovuto alla possibile interazione farmacodinamica.
Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Ritonavir/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Interazione non studiata. Per la co-somministrazione di efavirenz con bassi dosaggi di ritonavir in combinazione con un inibitore delle proteasi, vedere il paragrafo precedente relativo a ritonavir.	Non sono disponibili dati sufficienti per fornire raccomandazioni per il dosaggio di saquinavir/ritonavir con Atripla. La co-somministrazione di saquinavir/ritonavir ed Atripla non è raccomandata. L'uso di Atripla in associazione con saquinavir come unico inibitore delle proteasi non è raccomandato.
Saquinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	Non si sono verificate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando tenofovir disoproxil è stato co-somministrato con saquinavir potenziato da ritonavir.	
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
CCR5 antagonisti		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC_{12h}: ↓ 45% (↓ 38 a ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 a ↓ 62) Concentrazioni di efavirenz non misurate, nessun effetto previsto.	Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per il medicinale che contiene maraviroc.
Maraviroc/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC_{12h}: ↔ C_{max}: ↔ Concentrazioni di tenofovir non misurate, nessun effetto previsto.	
Maraviroc/Emtricitabina	Interazione non studiata.	

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	**Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)**
Inibitori dello *strand transfer* dell'integrasi		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg dose singola/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C_{12h}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (induzione del UGT1A1)	Atripla e raltegravir possono essere co-somministrati senza adattamento della dose.
Raltegravir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C_{12h}: ↑ 3% C_{max}: ↑ 64% (meccanismo d'interazione non noto) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C_{12h}: ↓ 13% C_{max}: ↓ 23%	
Raltegravir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
NRTI e NNRTI		
NRTI/Efavirenz	Non sono stati effettuati studi specifici d'interazione tra efavirenz e altri NRTI, ad eccezione di lamivudina, zidovudina e tenofovir disoproxil. Interazioni clinicamente rilevanti non sono state trovate e si ritiene che non esistano, perché gli NRTI vengono metabolizzati per via diversa da quella di efavirenz ed è improbabile che competano per gli stessi enzimi metabolici e per le stesse vie di eliminazione.	Considerata la similarità tra lamivudina ed emtricitabina, un componente di Atripla, Atripla non deve essere co-somministrato con lamivudina (vedere paragrafo 4.4).
NNRTI/Efavirenz	Interazione non studiata.	Poiché l'uso di due NNRTI non si è dimostrato vantaggioso in termini di efficacia e sicurezza, la co-somministrazione di Atripla e di un altro NNRTI non è raccomandata.

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Didanosina/Tenofovir disoproxil	La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina comporta un aumento pari al 40-60% dell'esposizione sistemica alla didanosina che può aumentare il rischio di reazioni avverse correlate alla didanosina. Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina alla dose giornaliera di 400 mg è stata associata ad un decremento significativo della conta di cellule CD4, possibilmente dovuto ad un'interazione intracellulare che incrementa i livelli di didanosina fosforilata (attiva). La riduzione a 250 mg della dose di didanosina co-somministrata con tenofovir disoproxil è stata associata ad un'alta percentuale di fallimenti virologici nell'ambito di molte combinazioni testate.	La co-somministrazione di Atripla e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Didanosina/Efavirenz	Interazione non studiata.	
Didanosina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Agenti antivirali del virus dell'epatite C (HCV)		
Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	Elbasvir: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (Induzione del CYP3A4 o della P-gp, effetto su elbasvir) Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (Induzione del CYP3A4 o della P-gp, effetto su grazoprevir) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔	La co-somministrazione di Atripla ed elbasvir/grazoprevir è controindicata in quanto può determinare la perdita della risposta virologica a elbasvir/grazoprevir. Questa perdita di risposta è dovuta alla riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di elbasvir/grazoprevir causata dall'induzione del CYP3A4 o della P-gp. Per maggiori informazioni consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di elbasvir/grazoprevir.

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	**Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)**
Boceprevir/Efavirenz (800 mg q8h/600 mg q.d.)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C_{max}: ↔ 8% C_{min}: ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C_{max}: ↔ 11% (induzione del CYP3A - effetto su boceprevir) *0-8 ore Nessun effetto (↔) equivale a una riduzione del rapporto medio stimato ≤ 20% o a un aumento del rapporto medio stimato ≤ 25%.	Le concentrazioni plasmatiche di valle di boceprevir sono state ridotte quando il medicinale è stato somministrato insieme a efavirenz, un componente di Atripla. L'esito clinico della riduzione osservata delle concentrazioni di valle di boceprevir non è stato valutato direttamente.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (da ↓ 41 a ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (da ↓ 41 a ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (da ↓ 43 a ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (da ↑ 77 a ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (da ↑ 56 a ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (da ↑ 137 a ↑ 197)	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse associate con tenofovir disoproxil, inclusi disturbi renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	**Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)**
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (da ↑ 14 a ↑ 67) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (da ↓ 61 a ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (da ↓ 57 a ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (da ↓ 64 a ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (da ↑ 68 a ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (da ↑ 53 a ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (da ↑ 100 a ↑ 143)	Si prevede che la co-somministrazione di Atripla e sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir diminuisca le concentrazioni plasmatiche di velpatasvir e velpatasvir. La co-somministrazione di Atripla con sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Interazione studiata solo con sofosbuvir/velpatasvir. *Atteso:* Voxilaprevir:↓	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (da ↓ 40 a ↑ 10) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (da ↓ 30 a ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (da ↑ 8 a ↑ 45) C_{min}: ↔	Atripla e sofosbuvir possono essere co-somministrati senza un aggiustamento di dose.

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	**Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)**
Simeprevir/Efavirenz (150 mg q.d./600 mg q.d.)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (da ↓ 67 a ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (da ↓ 46 a ↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (da ↓ 88 a ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Nessun effetto (↔) equivale a una riduzione del rapporto medio stimato ≤ 20% o a un aumento del rapporto medio stimato ≤ 25%. (induzione del CYP3A4)	La somministrazione concomitante di simeprevir ed efavirenz, un componente di Atripla, ha determinato una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir a causa dell'induzione del CYP3A da parte di efavirenz, che può determinare una perdita dell'efficacia terapeutica di simeprevir. La co-somministrazione di simeprevir e Atripla non è raccomandata.
Simeprevir/Emtricitabina	Interazione non studiata. Non si prevede che esistano interazioni clinicamente significative poiché simeprevir ed emtricitabina vengono eliminati attraverso vie differenti.	
Simeprevir/Tenofovir disoproxil (150 mg q.d./245 mg q.d.)	Simeprevir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Nessun effetto (↔) equivale a una riduzione del rapporto medio stimato ≤ 20% o a un aumento del rapporto medio stimato ≤ 25%.	
Antibiotici		
Claritromicina/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Claritromicina: AUC: ↓ 39% (da ↓ 30 a ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (da ↓ 15 a ↓ 35) Claritromicina 14-idrossimetabolita: AUC: ↑ 34% (da ↑ 18 a ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (da ↑ 32 a ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (da ↑ 3 a ↑ 19) (induzione del CYP3A4) Il 46% dei volontari non infetti che prendevano efavirenz e claritromicina ha manifestato rash cutanei.	La rilevanza clinica di queste variazioni nei livelli plasmatici di claritromicina non è nota. Possono essere prese in considerazione eventuali alternative alla claritromicina (ad es. azitromicina). Altri antibiotici macrolidi, come l'eritromicina, non sono stati studiati in combinazione con Atripla.
Claritromicina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Claritromicina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Antimicobatterici		
Rifabutina/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutina: AUC: ↓ 38% (da ↓ 28 a ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (da ↓ 15 a ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (da ↓ 31 a ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (da ↓ 24 a ↑ 1) (induzione del CYP3A4)	La dose giornaliera di rifabutina deve essere aumentata del 50% quando co-somministrata con Atripla. Si consideri l'eventualità di un raddoppiamento della dose di rifabutina nei trattamenti in cui la rifabutina viene somministrata due o tre volte alla settimana in combinazione con Atripla. L'effetto clinico di tale aggiustamento della dose non è stato adeguatamente valutato. Nell'aggiustare la dose bisogna considerare la tollerabilità individuale e la risposta virologica (vedere paragrafo 5.2).
Rifabutina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Rifabutina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Rifampicina/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (da ↓ 15 a ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (da ↓ 11 a ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (da ↓ 15 a ↓ 46) (induzione di CYP3A4 e CYP2B6)	Quando Atripla è somministrata in associazione con rifampicina a pazienti di peso pari o superiore a 50 kg, una dose supplementare di 200 mg/die (800 mg in totale) di efavirenz può dare un'esposizione simile ad una dose giornaliera di 600 mg quando somministrato senza rifampicina. L'effetto clinico di tale aggiustamento della dose non è stato adeguatamente valutato. Nell'aggiustare la dose bisogna considerare la tollerabilità individuale e la risposta virologica (vedere paragrafo 5.2). Non si consiglia alcun adattamento della dose di rifampicina quando co-somministrata ad Atripla.
Rifampicina/Tenofovir disoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Rifampicina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	**Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)**
Antimicotici		
Itraconazolo/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itraconazolo: AUC: ↓ 39% (da ↓ 21 a ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (da ↓ 20 a ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (da ↓ 27 a ↓ 58) (riduzione delle concentrazioni di itraconazolo: induzione del CYP3A4) Idrossi-itraconazolo: AUC: ↓ 37% (da ↓ 14 a ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (da ↓ 12 a ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (da ↓ 18 a ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Poiché non può essere raccomandato alcun dosaggio per itraconazolo quando somministrato con Atripla si deve considerare un trattamento con un altro antimicotico.
Itraconazolo/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Itraconazolo/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Posaconazolo/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posaconazolo: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (induzione del UDP-G)	L'uso concomitante di posaconazolo e Atripla deve essere evitato a meno che i benefici per il paziente superino i rischi.
Posaconazolo/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Posaconazolo/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Voriconazolo/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Voriconazolo: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% (inibizione competitiva del metabolismo ossidativo) La co-somministrazione di dosi standard di efavirenz e voriconazolo è controindicata (vedere paragrafo 4.3).	Dal momento che Atripla è un medicinale a combinazione e dose fissa, la dose di efavirenz non può essere modificata; pertanto, voriconazolo e Atripla non devono essere co-somministrati.
Voriconazolo/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Voriconazolo/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	**Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)**
Antimalarici		
Artemetere/Lumefantrina/Efavirenz (compressa da 20/120 mg, 6 dosi da 4 compresse ciascuna nell'arco di 3 giorni/600 mg q.d.)	Artemetere: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21% Diidroartemisinina (metabolita attivo): AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38% Lumefantrina: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (induzione di CYP3A4)	Poiché concentrazioni ridotte di artemetere, diidroartemisinina o lumefantrina possono determinare una riduzione dell'efficacia antimalarica, si raccomanda cautela quando vengono co-somministrati Atripla e compresse di artemetere/lumefantrina.
Artemetere/Lumefantrina/ Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Artemetere/Lumefantrina/ Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Atovaquone e proguanil cloridrato/Efavirenz (250/100 mg dose singola/600 mg q.d)	Atovaquone: AUC: ↓ 75% (da ↓ 62 a ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (da ↓ 20 a ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (da ↓ 7 a ↓ 65) C_{max}:↔	La somministrazione concomitante di atovaquone/proguanil e Atripla deve essere evitata.
Atovaquone e proguanil cloridrato/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Atovaquone e proguanil cloridrato/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
ANTICONVULSIVI		
Carbamazepina/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (da ↓ 20 a ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (da ↓ 15 a ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (da ↓ 24 a ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (da ↓ 32 a ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (da ↓ 15 a ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (da ↓ 41 a ↓ 53) (riduzione delle concentrazioni di carbamazepina: induzione del CYP3A4; riduzione delle concentrazioni di efavirenz: induzione di CYP3A4 e CYP2B6). La co-somministrazione di dosi più alte di efavirenz o carbamazepina non è stata studiata.	Non è possibile fornire raccomandazioni di dosaggio per l'uso di Atripla in combinazione con carbamazepina. In alternativa, si consiglia di prendere in considerazione il trattamento con un altro anticonvulsivo. I livelli plasmatici della carbamazepina devono essere monitorati periodicamente.
Carbamazepina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Carbamazepina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	**Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)**
Fenitoina, Fenobarbital e altri anticonvulsivi che sono substrati per gli isozimi CYP	Interazione non studiata con efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil. Se co-somministrati con efavirenz, è possibile che si verifichi una riduzione o un incremento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina, fenobarbital e altri anticonvulsivi che sono substrati degli isozimi CYP.	In caso di co-somministrazione di Atripla con un anticonvulsivo che sia un substrato degli isozimi CYP, si devono effettuare controlli periodici dei livelli plasmatici di anticonvulsivi.
Acido valproico/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Nessun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di efavirenz. Dati limitati suggeriscono che non vi siano effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica dell'acido valproico.	Atripla e acido valproico possono essere co-somministrati senza adattamento di dose. I pazienti devono essere monitorati per controllare le crisi convulsive.
Acido valproico/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Acido valproico/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Interazione non studiata. Non si prevede che esistano interazioni clinicamente significative poiché vigabatrin e gabapentin vengono escreti inalterati esclusivamente nelle urine; pertanto è improbabile che competano per gli stessi enzimi metabolici e le stesse vie di eliminazione di efavirenz.	Atripla e vigabatrin o gabapentin possono essere co-somministrati senza adattamento di dose.
Vigabatrin/Emtricitabina Gabapentin/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Vigabatrin/Tenofovir disoproxil Gabapentin/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
ANTICOAGULANTI		
Warfarin/Efavirenz Acenocumarolo/Efavirenz	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche e gli effetti di warfarin o acenocumarolo possono aumentare o diminuire per effetto di efavirenz.	Adattamenti di dose di warfarin o acenocumarolo possono essere necessari quando somministrati con Atripla.
ANTIDEPRESSIVI		
Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI)		
Sertralina/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (da ↓ 27 a ↓ 50) C_{max}: ↓ 29% (da ↓ 15 a ↓ 40) C_{min}: ↓ 46% (da ↓ 31 a ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (da ↑ 6 a ↑ 16) C_{min}: ↔ (induzione del CYP3A4)	In caso di co-somministrazione con Atripla, gli aumenti della dose di sertralina devono essere regolati in base alla risposta clinica.
Sertralina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Sertralina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	**Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)**
Paroxetina/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Atripla e paroxetina possono essere co-somministrati senza adattamento di dose.
Paroxetina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Paroxetina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Fluoxetina/Efavirenz	Interazione non studiata. Poiché fluoxetina e paroxetina hanno in comune un simile profilo metabolico, ovvero un forte effetto inibitorio del CYP2D6, una simile assenza d'interazione è attesa anche per la fluoxetina.	Atripla e fluoxetina possono essere co-somministrati senza adattamento di dose.
Fluoxetina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Fluoxetina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Inibitori del re-uptake della noradrenalina e della dopamina		
Bupropione/Efavirenz [150 mg dose singola (a rilascio prolungato)/600 mg q.d.]	Bupropione: AUC: ↓ 55% (da ↓ 48 a ↓ 62) C_{max}: ↓ 34% (da ↓ 21 a ↓ 47) Idrossibupropione: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50% (da ↑ 20 a ↑ 80) (induzione di CYP2B6)	Gli aumenti del dosaggio di bupropione devono essere regolati in base alla risposta clinica, ma non si deve superare la dose massima raccomandata di bupropione. Non è necessario alcun adattamento della dose di efavirenz.
Bupropione/Emtricitabina	Interazione non studiata	
Bupropione/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata	

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	**Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)**
FARMACI CARDIOVASCOLARI		
Calcio-antagonisti		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (da ↓ 55 a ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (da ↓ 50 a ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (da ↓ 44 a ↓ 75) Desacetil diltiazem: AUC: ↓ 75% (da ↓ 59 a ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (da ↓ 57 a ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (da ↓ 44 a ↓ 75) N-monodesmetil diltiazem: AUC: ↓ 37% (da ↓ 17 a ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (da ↓ 7 a ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (da ↓ 17 a ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (da ↑ 5 a ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (da ↑ 6 a ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (da ↑ 1 a ↑ 26) (induzione del CYP3A4) L'aumento dei parametri farmacocinetici di efavirenz non è considerato clinicamente significativo.	In caso di co-somministrazione con Atripla, gli aumenti della dose di diltiazem devono essere regolati in base alla risposta clinica (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Diltiazem/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Verapamile, Felodipina, Nifedipina e Nicardipina	Interazione non studiata con efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil. Quando efavirenz viene co-somministrato con un calcio-antagonista che sia un substrato dell'enzima CYP3A4, è possibile che si verifichi una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del calcio-antagonista.	Gli adattamenti di dose dei calcio-antagonisti co-somministrati ad Atripla devono essere effettuati in base alla risposta clinica (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del calcio-antagonista).

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
MEDICINALI IPOLIPIDEMIZZANTI		
Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi		
Atorvastatina/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatina: AUC: ↓ 43% (da ↓ 34 a ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (da ↓ 1 a ↓ 26) 2- idrossi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (da ↓ 13 a ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (da ↓ 0 a ↓ 23) 4- idrossi atorvastatina: AUC: ↓ 4% (da ↓ 0 a ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (da ↓ 9 a ↓ 51) Inibitori attivi totali dell'HMG-CoA reduttasi: AUC: ↓ 34% (da ↓ 21 a ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (da ↓ 2 a ↓ 26)	I livelli di colesterolo devono essere monitorati periodicamente. Adattamenti di dosaggio per atorvastatina possono essere richiesti se co-somministrata ad Atripla (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di atorvastatina).
Atorvastatina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Atorvastatina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Pravastatina/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatina: AUC: ↓ 40% (da ↓ 26 a ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (da ↓ 59 a ↑ 12)	I livelli di colesterolo devono essere monitorati periodicamente. Adattamenti di dosaggio per pravastatina possono essere richiesti se co-somministrata ad Atripla (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di pravastatina).
Pravastatina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Pravastatina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Simvastatina/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatina: AUC: ↓ 69% (da ↓ 62 a ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (da ↓ 63 a ↓ 79) Acido simvastatinico: AUC: ↓ 58% (da ↓ 39 a ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (da ↓ 32 a ↓ 58) Inibitori attivi totali dell'HMG-CoA reduttasi: AUC: ↓ 60% (da ↓ 52 a ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (da ↓ 55 a ↓ 78) (induzione del CYP3A4) La co-somministrazione di efavirenz con atorvastatina, pravastatina o simvastatina non ha influenzato i valori dell'AUC o della C_{max} dell'efavirenz.	I livelli di colesterolo devono essere monitorati periodicamente. Adattamenti di dosaggio per simvastatina possono essere richiesti se co-somministrata ad Atripla (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di simvastatina).
Simvastatina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Simvastatina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	**Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)**
Rosuvastatina/Efavirenz	Interazione non studiata. La rosuvastatina è in gran parte escreta immodificata con le feci, pertanto l'interazione con efavirenz non è prevista.	Atripla e rosuvastatina possono essere co-somministrate senza adattamento di dose.
Rosuvastatina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Rosuvastatina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
CONTRACCETTIVI ORMONALI		
Orali: Etinilestradiolo+Norgestimato/ Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	Etinilestradiolo: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 a ↓ 25) Norelgestromina (metabolita attivo): AUC: ↓ 64% (↓ 62 a ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 a ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 a ↓ 85) Levonorgestrel (metabolita attivo): AUC: ↓ 83% (↓ 79 a ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 a ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 a ↓ 90) (induzione del metabolismo) Efavirenz: nessuna interazione clinicamente significativa. La rilevanza clinica di questi effetti non è nota.	È necessario utilizzare un metodo contraccettivo di barriera affidabile in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).
Etinilestradiolo/Tenofovir disoproxil (-/245 mg q.d.)	Etinilestradiolo: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Norgestimato/Etinilestradiolo/ Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Iniezione: Depomedrossiprogesterone acetato (DMPA)/Efavirenz (150 mg im dose singola DMPA)	In uno studio della durata di 3 mesi d'interazione farmacologica, non sono state identificate differenze significative dei parametri farmacocinetici del MPA tra soggetti in trattamento con terapia antiretrovirale contenente efavirenz e soggetti non in trattamento con terapia antiretrovirale. Altri sperimentatori hanno avuto risultati simili, sebbene i livelli plasmatici di MPA sono stati più variabili nel secondo studio. In entrambi gli studi, i livelli di progesterone nel plasma nei soggetti in trattamento con efavirenz e DMPA sono rimasti bassi, compatibili con la soppressione dell'ovulazione.	A causa della carenza di informazioni disponibili, deve essere utilizzato un metodo contraccettivo di barriera affidabile in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).
DMPA/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
DMPA/Emtricitabina	Interazione non studiata.	

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	**Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)**	**Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)**
Impianto: Etonogestrel/Efavirenz	Interazione non studiata. Può verificarsi una diminuzione dell'esposizione di etonogestrel (induzione CYP3A4). Ci sono state segnalazioni post-marketing occasionali di fallimento contraccettivo con etonogestrel nei pazienti esposti ad efavirenz.	È necessario utilizzare un metodo contraccettivo di barriera affidabile in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).
Etonogestrel/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Etonogestrel/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
IMMUNOSOPPRESSORI		
Immunosoppressori metabolizzati dal CYP3A4 (per esempio ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interazione non studiata. ↓ esposizione dell'immunosoppressore può essere attesa (induzione CYP3A4). Non è atteso che tali immunosoppressori impattino sull'esposizione ad efavirenz.	Adattamenti della dose dell'immunosoppressore possono essere richiesti. È raccomandato uno stretto monitoraggio delle concentrazioni dell'immunosoppressore per almeno 2 settimane (fino a che non è stata raggiunta una concentrazione stabile) quando si inizia o si interrompe il trattamento con Atripla.
Tacrolimus/emtricitabina/tenofovir disoproxil (0,1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.	Tacrolimus: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Tenofovir disoproxil: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔	
OPPIACEI		
Metadone/Efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Metadone: AUC: ↓ 52% (da ↓ 33 a ↓ 66) C_{max}: ↓ 45% (da ↓ 25 a ↓ 59) (induzione del CYP3A4) In uno studio su utilizzatori di sostanze stupefacenti per via endovenosa infetti da HIV, la co-somministrazione di efavirenz e metadone ha comportato la riduzione dei livelli plasmatici di metadone e la comparsa di segni di astinenza da oppiacei. La dose di metadone è stata aumentata in media del 22% per alleviare i sintomi da astinenza.	La somministrazione concomitante con Atripla deve essere evitata a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.3).
Metadone/Tenofovir disoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Metadone: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Metadone/Emtricitabina	Interazione non studiata.	

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Buprenorfina/naloxone/Efavirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante.	Nonostante la riduzione nell'esposizione a buprenorfina, nessun paziente ha mostrato i sintomi da astinenza. Adattamenti di dose di buprenorfina possono non essere necessari quando co-somministrata ad Atripla.
Buprenorfina/naloxone/ Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Buprenorfina/naloxone/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

[1] Il principale metabolita circolante di sofosbuvir.

Studi condotti con altri medicinali

Non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando efavirenz è stato somministrato con azitromicina, cetirizina, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, nelfinavir, zidovudina, antiacidi a base di idrossido di alluminio/magnesio, famotidina o fluconazolo. L'interazione potenziale tra efavirenz e altri antimicotici derivati dell'azolo, come ad es. chetoconazolo, non è stata studiata.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando emtricitabina è stata somministrata con stavudina, zidovudina o famciclovir. Non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando tenofovir disoproxil è stato somministrato con emtricitabina, nelfinavir o ribavirina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile (vedere in basso e paragrafo 5.3)

Le donne in trattamento con Atripla devono evitare la gravidanza. Le donne in età fertile devono eseguire un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Atripla.

Misure contraccettive negli uomini e nelle donne

Durante il trattamento con Atripla devono essere sempre utilizzati contraccettivi di barriera in associazione con altri metodi anticoncezionali (ad es. contraccettivi orali o altri contraccettivi ormonali, vedere paragrafo 4.5). A causa della lunga emivita di efavirenz, si raccomanda l'uso di misure contraccettive adeguate ancora per 12 settimane dopo il termine del trattamento con Atripla.

Gravidanza

Efavirenz: Ci sono stati sette report retrospettivi di casi riferibili a difetti del tubo neurale, incluso il meningomielocele, tutti in madri esposte a regimi contenenti efavirenz (escluse compresse contenenti qualsiasi combinazione in dose fissa di efavirenz) durante il primo trimestre. Sono stati riportati due casi aggiuntivi (1 prospettico e 1 retrospettivo) che includono eventi compatibili con difetti al tubo neurale con l'uso di compresse di combinazione contenenti dose fisse di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil. Una relazione causale di tali eventi con l'uso di efavirenz non è stata stabilita, ed il denominatore è sconosciuto. Poiché i difetti del tubo neurale si verificano durante le prime

4 settimane di sviluppo fetale (il momento in cui i tubi neurali si saldano), questo potenziale rischio riguarderebbe donne esposte ad efavirenz durante il primo trimestre di gravidanza.

A partire da Luglio 2013, il Registro delle Gravidanze in corso di trattamento con Antiretrovirali (*Antiretroviral Pregnancy Registry*, APR) ha ricevuto report prospettici di 904 gravidanze con esposizione nel primo trimestre a regimi contenenti efavirenz, che sono esitate in 766 nati vivi. In un bambino è stato riportato un difetto del tubo neurale, e la frequenza e l'andamento degli altri difetti alla nascita sono stati simili a quelli osservati in bambini esposti a regimi non contenenti efavirenz, così come in controlli HIV negativi. L'incidenza di difetti del tubo neurale nella popolazione generale è compresa tra 0,5-1 caso per 1.000 nati vivi.

Sono state osservate malformazioni nei feti di scimmie trattate con efavirenz (vedere paragrafo 5.3).

Emtricitabina e tenofovir disoproxil: Un elevato numero di dati in donne in gravidanza (oltre 1.000 gravidanze esposte) indica che emtricitabina e tenofovir disoproxil non causano malformazioni o tossicità fetale/neonatale. Gli studi sugli animali condotti con emtricitabina e tenofovir disoproxil non mostrano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Atripla non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil.

Allattamento

È stato dimostrato che efavirenz, emtricitabina e tenofovir sono escreti nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di efavirenz, emtricitabina e tenofovir su neonati/lattanti. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto Atripla non deve essere usato durante l'allattamento.

Come regola generale, si raccomanda che le donne infette da HIV non allattino i propri neonati, per evitare la trasmissione del virus HIV al neonato.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di Atripla negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, sono stati riportati episodi di capogiri durante il trattamento con efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil. Efavirenz può anche causare ridotta capacità di concentrazione e/o sonnolenza. Se avvertono questi sintomi, i pazienti devono evitare attività potenzialmente pericolose come la guida di veicoli e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

La combinazione di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil è stata studiata in 460 pazienti con la compressa di combinazione a dose fissa Atripla (studio AI266073) oppure con i singoli componenti (studio GS-01-934). Le reazioni avverse sono state generalmente analoghe alle reazioni osservate in studi precedenti sui componenti singoli. Le reazioni più frequentemente riportate, considerate possibilmente o probabilmente correlate ad Atripla nei pazienti trattati per un massimo di 48 settimane nello studio AI266073 sono state disturbi psichiatrici (16%), patologie del sistema nervoso (13%) e patologie gastrointestinali (7%).

Sono state riportate: reazioni cutanee gravi come la sindrome di Stevens-Johnson e l'eritema multiforme; reazioni avverse neuropsichiatriche (come depressione grave, decesso per suicidio, comportamento simil-psicotico, crisi convulsive); eventi epatici gravi; casi di pancreatite e acidosi lattica (talvolta fatali).

Sono anche stati riportati, quali eventi rari, compromissione renale, insufficienza renale ed eventi non comuni di tubulopatia renale prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi), che talvolta hanno indotto alterazioni delle ossa (e raramente fratture). Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato nei pazienti che assumono Atripla (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti co-infetti con HIV e HBV, l'interruzione della terapia con Atripla può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di Atripla contemporaneamente all'assunzione di cibo può aumentare l'esposizione a efavirenz e comportare un aumento nella frequenza di reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate nello studio clinico e nell'esperienza post-marketing con Atripla e con i singoli componenti di Atripla nella terapia di combinazione antiretrovirale sono di seguito riportate nella Tabella 2, in base alla classificazione per sistemi e organi, alla frequenza e al(i) componente(i) di Atripla al(i) quale(i) si attribuiscono le reazioni avverse. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100) o raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

Reazioni avverse associate all'uso di Atripla: le reazioni avverse emerse dal trattamento e considerate possibilmente o probabilmente correlate ad Atripla riportate nello studio AI266073 (per 48 settimane; n=203), che non sono state associate a uno dei componenti singoli di Atripla, comprendono:

Comune: - anoressia

Non comune:
- secchezza della bocca
- linguaggio incoerente
- aumento dell'appetito
- libido diminuita
- mialgia

Tabella 2: Reazioni avverse associate ad Atripla elencate in base al(i) componente(i) di Atripla al(i) quale(i) si attribuiscono le reazioni avverse

	Atripla		
	Efavirenz	**Emtricitabina**	**Tenofovir disoproxil**
Patologie del sistema emolinfopoietico:			
Comune		neutropenia	
Non comune		anemia[1]	
Disturbi del sistema immunitario:			
Comune		reazione allergica	
Non comune	ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:			
Molto comune			ipofosfatemia[2]
Comune	ipertrigliceridemia[3]	iperglicemia, ipertrigliceridemia	
Non comune	ipercolesterolemia[3]		ipokaliemia[2]
Raro			acidosi lattica

	Atripla		
	Efavirenz	**Emtricitabina**	**Tenofovir disoproxil**
Disturbi psichiatrici:			
Comune	depressione (grave nell'1,6%)[3], ansia[3], sogni anormali[3], insonnia[3]	sogni anormali, insonnia	
Non comune	tentato suicidio[3], idea suicida[3], psicosi[3], mania[3], paranoia[3], allucinazione[3], umore euforico[3], labilità affettiva[3], stato confusionale[3], aggressione[3], catatonia[3]		
Raro	suicidio riuscito[3,4], delirio[3,4], nevrosi[3,4]		
Patologie del sistema nervoso:			
Molto comune		cefalea	capogiri
Comune	disturbi cerebellari della coordinazione e dell'equilibrio[3], sonnolenza (2,0%)[3], cefalea (5,7%)[3], alterazione dell'attenzione (3,6%)[3], capogiri (8,5%)[3]	capogiri	cefalea
Non comune	convulsioni[3], amnesia[3], pensiero anormale[3], atassia[3], coordinazione anormale[3], agitazione[3], tremore		
Patologie dell'occhio:			
Non comune	visione offuscata		
Patologie dell'orecchio e del labirinto:			
Non comune	tinnitus, vertigini		
Patologie vascolari:			
Non comune	rossore		
Patologie gastrointestinali:			
Molto comune		diarrea, nausea	diarrea, vomito, nausea
Comune	diarrea, vomito, dolore addominale, nausea	aumento delle amilasi compresa l'amilasi pancreatica, aumento della lipasi nel siero, vomito, dolore addominale, dispepsia	dolore addominale, distensione addominale, flatulenza
Non comune	pancreatite		pancreatite
Patologie epatobiliari:			
Comune	aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST), aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT), aumento della gamma-glutamiltransferasi (GGT)	aumento dell'AST e/o aumento dell'ALT nel siero, iperbilirubinemia	aumento delle transaminasi
Non comune	epatite acuta		
Raro	insufficienza epatica[3,4]		steatosi epatica, epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:			
Molto comune	rash (moderato-grave, 11,6%, tutti i gradi, 18%)[3]		rash

	Atripla		
	Efavirenz	**Emtricitabina**	**Tenofovir disoproxil**
Comune	prurito	rash vescicolobolloso, rash pustoloso, rash maculopapulare, rash, prurito, orticaria, alterazioni della pigmentazione cutanea (aumento della pigmentazione)[1]	
Non comune	sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme[3], rash grave (< 1%)	angioedema[4]	
Raro	dermatite fotoallergica		angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:			
Molto comune		creatinchinasi elevata	
Non comune			rabdomiolisi[2], debolezza muscolare[2]
Raro			osteomalacia (che si è manifestata come dolore osseo e raramente ha contribuito a fratture)[2,4], miopatia[2]
Patologie renali e urinarie:			
Non comune			aumento della creatinina, proteinuria, tubulopatia renale prossimale inclusa sindrome di Fanconi
Raro			insufficienza renale (acuta e cronica), necrosi tubulare acuta, nefrite (inclusa la nefrite interstiziale acuta)[4], diabete insipido nefrogenico
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:			
Non comune	ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:			
Molto comune			astenia
Comune	affaticamento	dolore, astenia	

[1] Nei pazienti pediatrici si è osservata comunemente anemia e molto comunemente alterazione della pigmentazione cutanea (aumento della pigmentazione) quando trattati con emtricitabina.
[2] Questa reazione avversa può comparire come conseguenza di una tubulopatia renale prossimale. In assenza di tale condizione non viene considerata correlata a tenofovir disoproxil.
[3] Per maggiori dettagli vedere paragrafo 4.8 Descrizione di alcune reazioni avverse.
[4] Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza post-marketing per efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil. La frequenza è stata valutata mediante un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti trattati con efavirenz in studi clinici (n=3.969) oppure esposti ad emtricitabina durante gli studi clinici randomizzati controllati (n=1.563) o esposti a tenofovir disoproxil durante gli studi clinici randomizzati controllati e i programmi di accesso allargato (n=7.319).

Descrizione di alcune reazioni avverse

Rash: negli studi clinici condotti con efavirenz, i rash sono stati, in genere, eruzioni cutanee maculopapulari da lievi a moderate insorte nelle prime due settimane di terapia con efavirenz. Nella maggior parte dei pazienti, il rash si è risolto entro un mese senza interrompere la terapia. Atripla può essere somministrato nuovamente ai pazienti che abbiano interrotto la terapia a causa del rash. Si consiglia l'uso di appropriati antistaminici e/o corticosteroidi quando si riprende la terapia con Atripla.

Sintomi psichiatrici: i pazienti con una storia di malattie psichiatriche sembrano essere a rischio maggiore di gravi reazioni avverse a livello psichiatrico, riportate nella colonna di efavirenz della Tabella 2.

Sintomi a carico del sistema nervoso: i sintomi a carico del sistema nervoso sono comuni con efavirenz, uno dei componenti di Atripla. In studi clinici controllati su efavirenz, il 19% dei pazienti ha accusato sintomi a carico del sistema nervoso di intensità da moderata a grave (gravi 2%) e il 2% dei pazienti ha interrotto la terapia a causa di tali sintomi. I sintomi insorgono di solito nel primo o nei primi due giorni di terapia con efavirenz e in genere terminano dopo le prime 2-4 settimane. Si possono manifestare più di frequente quando Atripla viene assunto durante i pasti, possibilmente a causa degli aumentati livelli plasmatici di efavirenz (vedere paragrafo 5.2). L'assunzione della dose al momento di coricarsi sembra migliorare la tollerabilità di questi sintomi (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica con efavirenz: i casi di insufficienza epatica, comprendenti quelli in pazienti senza malattia epatica preesistente o altri fattori di rischio evidenti segnalati nell'esperienza post-marketing, talvolta sono stati caratterizzati da un decorso fulminante, in alcuni casi con progressione al trapianto o al decesso.

Compromissione renale: poiché Atripla può causare danno renale, si raccomanda il monitoraggio della funzione renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 Sintesi del profilo di sicurezza). La tubulopatia renale prossimale si è generalmente risolta o è migliorata in seguito a interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil. In alcuni pazienti, tuttavia, la riduzione della clearance della creatinina non si è risolta completamente malgrado l'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil. Nei pazienti a rischio di compromissione renale (come i pazienti con fattori di rischio renali al basale, malattia da HIV in stato avanzato o i pazienti che assumono contemporaneamente medicinali nefrotossici) è più probabile che il ripristino della funzione renale sia incompleto malgrado l'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni con didanosina: la co-somministrazione di Atripla e didanosina non è raccomandata in quanto determina un aumento del 40-60% dell'esposizione sistemica a didanosina e può comportare l'aumento del rischio di reazioni avverse didanosina-correlate (vedere paragrafo 4.5). Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali.

Parametri metabolici: Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da riattivazione immunitaria: in pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della CART può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi: casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

<u>Popolazione pediatrica</u>

Non sono disponibili dati di sicurezza sufficienti per i bambini di età inferiore a 18 anni. Atripla non è raccomandato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

<u>Altre popolazioni speciali</u>

Anziani: Atripla non è stato studiato nei pazienti di età superiore a 65 anni. È più probabile che i pazienti anziani abbiano una funzione epatica o renale ridotta, pertanto Atripla deve essere usato con cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con compromissione renale: dal momento che tenofovir disoproxil può causare tossicità renale, si raccomanda il monitoraggio stretto della funzione renale nei pazienti con compromissione renale lieve trattati con Atripla (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

Pazienti co-infetti da HIV/HBV o HCV: nello studio GS-01-934 solo un numero limitato di pazienti era co-infetto con HBV (n=13) o HCV (n=26). Il profilo delle reazioni avverse di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil in pazienti co-infetti da HIV/HBV o HIV/HCV è simile a quello osservato in pazienti infetti da HIV senza co-infezione. Tuttavia, come prevedibile in questa popolazione di pazienti, gli aumenti di AST e ALT si sono verificati più di frequente che nella popolazione generale infetta da HIV.

Esacerbazioni dell'epatite dopo interruzione del trattamento: nei pazienti affetti da HIV co-infetti con HBV, possono comparire evidenze cliniche e di laboratorio di epatite dopo interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Alcuni pazienti che hanno ingerito accidentalmente 600 mg di efavirenz due volte al giorno hanno riportato un aumento dei sintomi a carico del sistema nervoso. Un paziente ha riportato contrazioni muscolari involontarie.

In caso di sovradosaggio è necessario monitorare il paziente per rilevare eventuali segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8) e, all'occorrenza, applicare l'usuale terapia standard di supporto.

La somministrazione di carbone attivo può essere adottata per promuovere l'eliminazione dell'efavirenz non assorbito. Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio con efavirenz. Poiché efavirenz è altamente legato alle proteine, è assai improbabile che la dialisi riesca a eliminare quantità significative di medicinale dal sangue.

Fino al 30% della dose di emtricitabina e approssimativamente fino al 10% della dose di tenofovir può essere eliminato per emodialisi. Non è noto se emtricitabina o tenofovir possano essere eliminati per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, combinazioni, codice ATC: J05AR06

Meccanismo d'azione e effetti farmacodinamici

Efavirenz è un NNRTI dell'HIV-1. Efavirenz è un inibitore non competitivo della transcrittasi inversa (RT) dell'HIV-1 e non inibisce significativamente né la RT del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 2 (HIV-2) né le polimerasi cellulari dell'acido deossiribonucleico (DNA) (α, β, γ e δ). Emtricitabina è un analogo sintetico nucleosidico della citidina. Tenofovir disoproxil viene convertito *in vivo* nella sostanza attiva tenofovir, che è un analogo nucleosidico monofosfato (nucleotide) dell'adenosina monofosfato.

Emtricitabina e tenofovir sono fosforilati dagli enzimi cellulari per formare rispettivamente emtricitabina trifosfato e tenofovir difosfato. Studi *in vitro* hanno dimostrato che sia emtricitabina che tenofovir possono essere completamente fosforilati quando combinati insieme nelle cellule.

Emtricitabina trifosfato e tenofovir difosfato inibiscono competitivamente la transcrittasi inversa dell'HIV-1, provocando l'interruzione della catena del DNA.

Sia emtricitabina trifosfato che tenofovir difosfato sono deboli inibitori delle DNA polimerasi dei mammiferi e non è stata evidenziata tossicità per i mitocondri né *in vitro* né *in vivo.*

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di efavirenz sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio sul QT in aperto, in crossover articolato in singola sequenza di 3-periodi con 3 trattamenti, controllato con placebo, con controllo positivo, su 58 soggetti sani con polimorfismi del CYP2B6 noti. La C_{max} media di efavirenz in soggetti con genotipo CYP2B6 *6/*6 in seguito alla somministrazione della dose giornaliera di 600 mg per 14 giorni era di 2,25 volte la C_{max} media osservata in soggetti con genotipo CYP2B6 *1/*1. È stata osservata una correlazione positiva tra la concentrazione di efavirenz e il prolungamento del QTc. Sulla base della correlazione concentrazione-QTc, il prolungamento medio del QTc e il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90% sono di 8,7 ms e 11,3 ms in soggetti con genotipo CYP2B6 *6/*6 in seguito alla somministrazione della dose giornaliera di 600 mg per 14 giorni (vedere paragrafo 4.5).

Attività antivirale *in vitro*

Efavirenz ha dimostrato attività antivirale nei confronti della maggior parte degli isolati non di gruppo B (sottotipi A, AE, AG, C, D, F, G, J e N), ma ha avuto un'attività antivirale ridotta nei confronti dei virus del gruppo O. Emtricitabina ha mostrato attività antivirale nei confronti dei gruppi HIV-1 A, B, C, D, E, F e G. Tenofovir ha mostrato attività antivirale nei confronti dei gruppi HIV-1 A, B, C, D, E, F, G ed O. Sia emtricitabina che tenofovir hanno mostrato un'attività ceppo specifica nei confronti di HIV-2 e attività antivirale nei confronti di HBV.

Negli studi di combinazione condotti per valutare l'attività antivirale *in vitro* delle associazioni di efavirenz ed emtricitabina, oppure di efavirenz e tenofovir o di emtricitabina e tenofovir, è stata osservata un'attività antivirale additiva o sinergica.

Resistenza

La resistenza a efavirenz può essere selezionata *in vitro* ed è il risultato di sostituzioni singole o multiple di aminoacidi nella RT di HIV-1, comprendenti L100I, V108I, V179D e Y181C. Durante gli studi clinici con efavirenz, K103N è stata la sostituzione osservata più frequentemente nell'RT di isolati virali in pazienti che mostravano un rimbalzo della carica virale. Sono state anche osservate le sostituzioni nelle posizioni 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 o 225 dell'RT, con frequenza minore e spesso solo in combinazione con la K103N. I profili di resistenza crociata per efavirenz, nevirapina e delavirdina *in vitro* hanno dimostrato che la sostituzione K103N conferisce una perdita di sensibilità a tutti e tre gli NNRTI.

La potenziale resistenza crociata tra efavirenz e NRTI è scarsa, a causa dei diversi siti di legame presenti sul target e del diverso meccanismo di azione. La potenziale resistenza crociata tra efavirenz e PI è scarsa, a causa dei diversi obiettivi enzimatici coinvolti.

In vitro e in alcuni pazienti infetti da HIV-1 è stata osservata resistenza a emtricitabina o tenofovir a causa di una sostituzione M184V o M184I della RT con emtricitabina o della sostituzione K65R della RT con tenofovir. I virus resistenti a emtricitabina con mutazione M184V/I hanno presentato resistenza crociata alla lamivudina, ma hanno mantenuto la sensibilità alla didanosina, stavudina, tenofovir e zidovudina. La mutazione K65R può essere anche selezionata da abacavir o didanosina e risulta in una ridotta suscettibilità a questi agenti più lamivudina, emtricitabina e tenofovir. Tenofovir disoproxil deve essere evitato in pazienti con HIV-1 che presentano la mutazione K65R. Entrambe le mutazioni K65R e M184V/I sono completamente sensibili a efavirenz. Inoltre, con tenofovir è stata selezionata una sostituzione K70E nella RT di HIV-1 che determina una suscettibilità leggermente ridotta ad abacavir, emtricitabina, lamivudina e tenofovir.

I pazienti infetti da HIV-1 che presentano 3 o più mutazioni associate ad analoghi della timidina (TAMs) che includono una sostituzione M41L o L210W della RT hanno mostrato una suscettibilità ridotta al tenofovir disoproxil.

Resistenza in vivo (pazienti non pretrattati con antiretrovirali): in uno studio clinico, randomizzato, in aperto della durata di 144 settimane (GS-01-934) in pazienti non pretrattati con antiretrovirali, ove efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil sono stati utilizzati nelle formulazioni singole (o, dalla 96ª alla 144ª settimana, come efavirenz e la combinazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil (Truvada)), l'analisi genotipica è stata effettuata su isolati di HIV-1 plasmatico provenienti da tutti pazienti con HIV RNA confermato > 400 copie/ml alla 144ª settimana o all'interruzione prematura del trattamento (vedere paragrafo *Esperienza clinica)*. Alla 144ª settimana:

- La mutazione M184V/I si è sviluppata in 2 su 19 (10,5%) dei ceppi isolati analizzati in pazienti del gruppo efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil e in 10 su 29 (34,5%) ceppi isolati analizzati nel gruppo efavirenz + lamivudina/zidovudina (valore $p < 0,05$, test Fisher's Exact di confronto del gruppo emtricitabina + tenofovir disoproxil con il gruppo lamivudina/zidovudina tra tutti i pazienti).
- Nessuno dei virus analizzati conteneva la mutazione K65R o K70E.
- La resistenza genotipica a efavirenz, principalmente la mutazione K103N, si è sviluppata nel virus di 13 su 19 (68%) dei pazienti nel gruppo efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil e nel virus di 21 su 29 (72%) dei pazienti nel gruppo efavirenz + lamivudina/zidovudina. Una sintesi dello sviluppo delle mutazioni resistenti è riportata nella Tabella 3.

Tabella 3: sviluppo di resistenza nello studio GS-01-934 fino alla 144ª settimana

	Efavirenz+ emtricitabina+ tenofovir disoproxil (N=244)		**Efavirenz+ lamivudina/zidovudina (N=243)**	
Analisi della resistenza alla 144ª settimana		19		31
Genotipi nel corso della terapia	19	(100%)	29	(100%)
Resistenza a efavirenz[1]	13	(68%)	21	(72%)
K103N	8	(42%)	18*	(62%)
K101E	3	(16%)	3	(10%)
G190A/S	2	(10,5%)	4	(14%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(7%)
V108I	1	(5%)	1	(3%)
P225H	0		2	(7%)
M184V/I	2	(10,5%)	10*	(34,5%)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAMs[2]	0		2	(7%)

* valore $p < 0,05$, test Fisher's Exact, per confrontare il gruppo efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil con il gruppo efavirenz + lamivudina/zidovudina in tutti i pazienti.

[1] Altre mutazioni legate alla resistenza a efavirenz includono A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1) e M230L (n=1).

[2] Le mutazioni associate ad analoghi della timidina includono D67N (n=1) e K70R (n=1).

Nella fase di estensione in aperto dello studio GS-01-934, in cui i pazienti hanno assunto Atripla a stomaco vuoto, sono stati osservati 3 casi aggiuntivi di resistenza. Tutti e 3 i pazienti hanno ricevuto una combinazione a dose fissa di lamivudina e zidovudina (Combivir) ed efavirenz per 144 settimane e sono quindi passati ad Atripla. Due pazienti con rebound virologico confermato hanno sviluppato sostituzioni associate alla resistenza a efavirenz (NNRTI), tra cui le sostituzioni K103N, V106V/I/M e Y188Y/C della transcrittasi inversa alla settimana 240 (96 settimane di trattamento con Atripla) e alla settimana 204 (60 settimane di trattamento con Atripla). Un terzo paziente, al momento dell'ingresso nella fase successiva dello studio con Atripla, presentava sostituzioni preesistenti associate alla resistenza ad efavirenz (NNRTI) e la sostituzione M184V della transcrittasi inversa associata alla resistenza a emtricitabina; alla settimana 180 (36 settimane di trattamento con Atripla) ha presentato

una risposta virologica subottimale e ha sviluppato le sostituzioni K65K/R, S68N e K70K/E associate alla resistenza agli NRTI.

Si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei componenti singoli per ulteriori informazioni sulla resistenza *in vivo* a questi medicinali.

Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio clinico (GS-01-934) randomizzato, in aperto, della durata di 144 settimane, i pazienti con infezione da HIV-1, non pretrattati con antiretrovirali, hanno ricevuto un regime con una somministrazione giornaliera di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil, oppure una combinazione a dose fissa di lamivudina e zidovudina (Combivir) somministrata due volte al giorno ed efavirenz una volta al giorno (si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Truvada). Ai pazienti che avevano completato le 144 settimane di trattamento in un braccio qualsiasi dello studio GS-01-934, è stata offerta l'opportunità di partecipare ad una fase di estensione, in aperto, dello studio con Atripla, assunto a stomaco vuoto. Sono disponibili dati di 286 pazienti passati al trattamento con Atripla: 160 hanno ricevuto in precedenza efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil, e 126 hanno ricevuto in precedenza Combivir ed efavirenz. I pazienti di entrambi i gruppi iniziali di trattamento che hanno ricevuto Atripla nella fase di estensione in aperto dello studio hanno conservato tassi elevati di soppressione virologica. Dopo 96 settimane di trattamento con Atripla, nell'82% dei pazienti le concentrazioni plasmatiche di HIV-1 RNA si sono mantenute < 50 copie/ml e nell'85% dei pazienti < 400 copie/ml (analisi per intenzione al trattamento (ITT), assente=fallito).

Lo studio AI266073 è stato uno studio clinico, randomizzato, in aperto, della durata di 48 settimane, nel quale si è confrontata l'efficacia di Atripla con una terapia antiretrovirale costituita da almeno due inibitori nucleosidici o nucleotidici della transcrittasi inversa (NRTI) e un inibitore delle proteasi o un inibitore non nucleosidico della transcrittasi inversa in pazienti con infezione da HIV; comunque non un regime contenente tutti i componenti di Atripla (efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil). Atripla è stato somministrato a stomaco vuoto (vedere paragrafo 4.2). I pazienti non avevano mai sperimentato fallimenti virologici con terapie antiretrovirali precedenti, non erano portatori di mutazioni note dell'HIV-1 conferenti resistenza ad uno qualsiasi dei tre componenti contenuti in Atripla e presentavano soppressione virologica da almeno tre mesi al basale. I pazienti sono passati al trattamento con Atripla (N=203), oppure hanno continuato il regime antiretrovirale iniziale (N=97). I dati a 48 settimane hanno mostrato che, nei pazienti randomizzati al passaggio ad Atripla, sono stati mantenuti alti livelli di soppressione virologica, paragonabili al regime iniziale (vedere Tabella 4).

Tabella 4: dati di efficacia a 48 settimane ottenuti dallo studio AI266073, nel quale Atripla è stato somministrato a pazienti con soppressione virologica in terapia antiretrovirale di combinazione

	Gruppo di trattamento		
Endpoint	**Atripla (N=203) n/N (%)**	**Proseguimento del regime iniziale (N=97) n/N (%)**	**Differenza tra Atripla e regime iniziale (IC 95%)**
	Pazienti con HIV-1 RNA < 50 copie/ml		
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8,9% (da -7,7% a 25,6%)
M=escluso	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (da -2,3% a 6,7%)
M=fallito	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0,5% (da -7,0% a 9,3%)
LOCF modificato	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3,3% (da -8,3% a 2,7%)
	Pazienti con HIV-1 RNA < 200 copie/ml		
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (da -3,2% a 2,2%)
M=escluso	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (da -2,4% a 4,2%)
M=fallito	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (da -7,6% a 7,9%)

PVR (KM): risposta virologica pura determinata con il metodo di Kaplan Meier (KM)
M: assente
Metodologia LOCF modificata: Analisi a posteriori dove i pazienti con fallimento virologico o che hanno interrotto la terapia per eventi avversi sono stati considerati come fallimenti; per gli altri pazienti ritirati è stato applicato il metodo LOCF *(last observation carried forward*)

Quando i due strati sono stati analizzati separatamente, le percentuali di risposta nello strato con precedente trattamento con PI sono state numericamente inferiori per i pazienti passati ad Atripla [92,4% verso 94,0% di PVR (analisi di sensibilità) per Atripla e per i pazienti SBR (proseguimento del regime iniziale) rispettivamente; una differenza (IC 95%) di -1,6% (-10,0%, 6,7%)]. Nello strato NNRTI-precedente, le percentuali di risposta sono state rispettivamente 98,9%vs 97,4% per Atripla e per i pazienti SBR; una differenza (IC 95%) di 1,4% (-4,0%, 6,9%).

Una simile tendenza è stata osservata in un'analisi di sottogruppo su pazienti con esperienza di trattamento da uno studio di coorte retrospettivo, con HIV-1 RNA < 75 copie/ml al basale (dati raccolti in 20 mesi, vedere Tabella 5).

Tabella 5: Mantenimento della risposta virologica pura (Kaplan Meier % (errore standard) [IC 95%]) a seconda del tipo di regime antiretrovirale precedente alla 48[a] settimana per pazienti con esperienza di trattamento, con HIV-1 RNA < 75 copie/ml al basale e che sono passati alla terapia con Atripla (banca dati pazienti del Kaiser Permanente)

Componenti precedenti Atripla (N=299)	Regime precedente a base di NNRTI (N=104)	Regime precedente a base di PI (N=34)
98,9% (0,6%) [96,8%, 99,7%]	98,0% (1,4%) [92,3%, 99,5%]	93,4% (4,5%) [76,2%, 98,3%]

Non sono attualmente disponibili dati derivati da studi clinici con Atripla in pazienti non pretrattati o in pazienti intensamente pretrattati. Non esistono esperienze cliniche con Atripla in pazienti che presentino fallimento virologico nel trattamento antiretrovirale di prima linea o nel trattamento in combinazione con altri antiretrovirali.

Pazienti co-infetti da HIV e HBV

La limitata esperienza clinica in pazienti co-infetti da HIV e HBV suggerisce che il trattamento con emtricitabina o tenofovir disoproxil nella terapia antiretrovirale di combinazione per controllare l'infezione da HIV provoca anche una riduzione di HBV DNA (riduzioni di 3 $\log_{10}$ volte e da 4 a 5 $\log_{10}$ volte, rispettivamente) (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Atripla nei bambini al di sotto di 18 anni di età non sono state stabilite.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per determinare la farmacocinetica di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil in pazienti con infezione da HIV sono state usate le forme farmaceutiche distinte di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil somministrate separatamente. La bioequivalenza di una compressa rivestita con film di Atripla con una compressa rivestita con film di efavirenz 600 mg più una capsula rigida di emtricitabina 200 mg e una compressa rivestita con film di tenofovir disoproxil 245 mg (equivalente a 300 mg di tenofovir disoproxil fumarato) somministrate contemporaneamente è stata valutata dopo somministrazione in dose singola in soggetti sani a digiuno nello studio GS-US-177-0105 (vedere Tabella 6).

Tabella 6: riassunto dei dati di farmacocinetica dello studio GS-US-177-0105

	Efavirenz (n=45)			Emtricitabina (n=45)			Tenofovir disoproxil (n=45)		
Parametri	**Test**	**Riferimento**	**GMR (%) (IC 90%)**	**Test**	**Riferimento**	**GMR (%) (IC 90%)**	**Test**	**Riferimento**	**GMR (%) (IC 90%)**
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)
$AUC_{0\text{-}last}$ (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)	

Test: compressa singola di combinazione a dose fissa assunta a digiuno.
Riferimento: dose singola di una compressa da 600 mg di efavirenz, una capsula da 200 mg di emtricitabina e una compressa da 300 mg di tenofovir disoproxil, assunte a digiuno.
I valori del test e del riferimento sono valori medi (% coefficiente di variazione)
GMR = rapporto medio geometrico dei minimi quadrati, IC = intervallo di confidenza

Assorbimento

In pazienti con infezione da HIV, le concentrazioni plasmatiche massime di efavirenz sono state raggiunte entro 5 ore e le concentrazioni di *steady-state* sono state raggiunte in 6-7 giorni. In 35 pazienti trattati con efavirenz 600 mg una volta al giorno, la concentrazione massima di *steady-state* (C_{max}) è stata di 12,9 ± 3,7 µM (29%) [media ± deviazione standard (DS) coefficiente di variazione (% CV)], la C_{min} allo *steady-state* è stata di 5,6 ± 3,2 µM (57%) e l'AUC è stato di 184 ± 73 µM•h (40%).

Emtricitabina viene assorbita rapidamente e la concentrazione plasmatica massima si osserva 1-2 ore dopo la dose. A seguito della somministrazione orale di dosi multiple di emtricitabina a 20 pazienti infetti da HIV, la C_{max} di *steady-state* è stata di 1,8 ± 0,7 µg/ml (media ± DS) (39% CV), la C_{min} di *steady-state* è stata di 0,09 ± 0,07 µg/ml (80%) e l'AUC è stata di 10,0 ± 3,1 µg•h/ml (31%) in un intervallo di dosaggio di 24 ore.

Dopo la somministrazione orale di una dose singola di tenofovir disoproxil 300 mg a pazienti con infezione da HIV-1 a digiuno, le concentrazioni massime di tenofovir sono state raggiunte entro un'ora e i valori C_{max} e AUC (media ± DS) (%CV) sono stati, rispettivamente, di 296 ± 90 ng/ml (30%) e di 2.287 ± 685 ng•h/ml (30%). La biodisponibilità orale di tenofovir dal tenofovir disoproxil in pazienti a digiuno è stata approssimativamente del 25%.

Effetti del cibo

Atripla non è stato studiato in presenza di cibo.

La somministrazione delle capsule di efavirenz con un pasto ricco di grassi ha indotto un aumento dell'AUC e della C_{max} media di efavirenz rispettivamente del 28% e 79% rispetto alla somministrazione a digiuno. In confronto con la somministrazione a digiuno, la somministrazione di tenofovir disoproxil ed emtricitabina in combinazione con un pasto ricco di grassi o un pasto leggero ha indotto un aumento dell'AUC media di tenofovir rispettivamente del 43,6% e del 40,5% e della C_{max} rispettivamente del 16% e del 13,5%, senza influire sull'esposizione a emtricitabina.

Si raccomanda la somministrazione di Atripla a stomaco vuoto, perché il cibo può aumentare l'esposizione a efavirenz e la frequenza di comparsa di reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Si prevede che l'esposizione a tenofovir (AUC) sia ridotta di circa il 30% dopo somministrazione di

Atripla a stomaco vuoto, rispetto all'esposizione dopo l'assunzione del componente singolo tenofovir disoproxil con un pasto (vedere paragrafo 5.1).

Distribuzione

Efavirenz si lega molto facilmente (> 99%) alle proteine del plasma umano, prevalentemente all'albumina.

Il legame *in vitro* di emtricitabina con le proteine del plasma umano è < 4% e indipendente dalla concentrazione nel range compreso tra 0,02 e 200 µg/ml. A seguito di somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione di emtricitabina è stato stimato in circa 1,4 l/kg. Dopo la somministrazione orale, emtricitabina è ampiamente distribuita nel corpo. Il rapporto di concentrazione plasma/sangue medio era approssimativamente 1,0 e il rapporto di concentrazione liquido seminale/plasma medio era approssimativamente 4,0.

Nel range di concentrazione di tenofovir da 0,01 a 25 µg/ml, il legame *in vitro* di tenofovir alle proteine umane del plasma o del siero è stato rispettivamente inferiore a 0,7 e 7,2%. A seguito di somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione di tenofovir è stato stimato in circa 800 ml/kg. Dopo la somministrazione orale, tenofovir viene ampiamente distribuito nel corpo.

Biotrasformazione

Studi compiuti sia nell'uomo che *in vitro* usando microsomi di fegato umano hanno dimostrato che efavirenz viene principalmente metabolizzato dal sistema del CYP in metaboliti idrossilati con successiva glucuronidazione degli stessi. Questi metaboliti sono essenzialmente inattivi contro l'HIV-1. Gli studi *in vitro* suggeriscono che CYP3A4 e CYP2B6 siano i principali isozimi responsabili per il metabolismo di efavirenz che inibisce gli isozimi 2C9, 2C19 e 3A4 del sistema CYP. Negli studi *in vitro* efavirenz non ha inibito CYP2E1 e ha inibito CYP2D6 e CYP1A2 solo a concentrazioni molto superiori a quelle ottenute clinicamente.

L'esposizione plasmatica a efavirenz può essere aumentata in pazienti omozigoti per la variante genetica G516T dell'isozima CYP2B6. Le implicazioni cliniche di tale associazione non sono note; tuttavia, non può essere esclusa la possibilità di un aumento della frequenza e della gravità degli eventi avversi associati a efavirenz.

Si è osservato che efavirenz esercita un'induzione su CYP3A4 e CYP2B6 e, di conseguenza, anche sul proprio metabolismo, il che può essere clinicamente rilevante in alcuni pazienti. In volontari non infetti, con dosi multiple di 200-400 mg al giorno per 10 giorni, si è avuto un accumulo inferiore al previsto (inferiore del 22-42%) e una più breve emivita terminale di 40-55 ore (l'emivita di una dose singola è 52-76 ore). Si è anche osservato che efavirenz esercita un'induzione su UGT1A1. Le esposizioni a raltegravir (un substrato di UGT1A1) sono ridotte in presenza di efavirenz (vedere paragrafo 4.5, Tabella 1). Sebbene i dati *in vitro* suggeriscano che efavirenz inibisce CYP2C9 e CYP2C19, sono state ricevute segnalazioni contraddittorie di aumenti e riduzioni delle esposizioni ai substrati di questi enzimi quando co-somministrati con efavirenz *in vivo*. L'effetto netto della co-somministrazione non è chiaro.

Vi è un limitato metabolismo di emtricitabina. La biotrasformazione di emtricitabina include l'ossidazione del gruppo tiolico per formare 3'-solfossido diastereomeri (circa 9% della dose) e la coniugazione con l'acido glucuronico per formare 2'-O-glucuronide (circa 4% della dose). Gli studi *in vitro* hanno determinato che né tenofovir disoproxil né tenofovir sono substrati degli enzimi CYP. Né emtricitabina né tenofovir hanno inibito *in vitro* il metabolismo dei farmaci mediato da una delle principali isoforme umane CYP coinvolte nella biotrasformazione dei farmaci. Inoltre, emtricitabina non ha inibito la uridin-5'-difosfoglucuroniltransferasi, enzima responsabile della glucuronidazione.

Eliminazione

Efavirenz ha un'emivita finale relativamente lunga, almeno 52 ore, se somministrato in un'unica dose (vedere anche i dati derivati dallo studio di bioequivalenza descritto innanzi), e dalle 40 alle 55 ore in caso di dosi multiple. Il 14-34% circa di una dose di efavirenz radiomarcato è stato recuperato nelle urine, e meno dell'1% è stato escreto nelle urine come efavirenz non modificato.

In seguito alla somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di emtricitabina è di circa 10 ore. Emtricitabina viene escreta principalmente dai reni, con recupero completo della dose ottenuto nelle urine (circa 86%) e nelle feci (circa 14%). Il tredici percento della dose di emtricitabina viene recuperato nelle urine sotto forma di tre metaboliti. La clearance sistemica di emtricitabina è in media di 307 ml/min.

In seguito alla somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di tenofovir è risultata di circa 12-18 ore. Tenofovir viene eliminato principalmente per via renale sia tramite filtrazione che per mezzo di un sistema di trasporto tubulare attivo con circa il 70-80% della dose escreta inalterata nelle urine a seguito di somministrazione endovenosa. La clearance apparente di tenofovir si aggira in media attorno a 307 ml/min. La clearance renale è stata valutata in circa 210 ml/min, valore superiore alla velocità di filtrazione glomerulare. Ciò indica che la secrezione tubulare attiva è un elemento importante dell'eliminazione di tenofovir.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Età
Non sono stati effettuati studi farmacocinetici con efavirenz, emtricitabina e tenofovir nei pazienti anziani (oltre i 65 anni di età).

Sesso
La farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir è simile negli uomini e nelle donne. Alcuni dati suggeriscono che le donne possono presentare una maggiore esposizione a efavirenz, ma non sembra che la tolleranza di questi pazienti verso efavirenz sia più bassa.

Etnia
Alcuni dati suggeriscono che i pazienti asiatici e quelli provenienti dalle isole del Pacifico possono presentare una maggiore esposizione a efavirenz, ma non sembra che la tolleranza di questi pazienti verso efavirenz sia più bassa.

Popolazione pediatrica
Non sono stati condotti studi farmacocinetici con Atripla nei neonati e nei bambini sotto i 18 anni di età (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale
La farmacocinetica di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil dopo la co-somministrazione delle formulazioni separate o come Atripla non è stata studiata in pazienti infetti da HIV e con compromissione renale.

I parametri farmacocinetici sono stati determinati in seguito alla somministrazione di una singola dose delle formulazioni separate di emtricitabina 200 mg o tenofovir disoproxil 245 mg a pazienti non infetti da HIV con vari gradi di compromissione renale. Il grado di compromissione renale è stato definito in base alla clearance della creatinina al basale (funzionalità renale normale quando clearance della creatinina > 80 ml/min; compromissione lieve con clearance della creatinina = 50-79 ml/min; compromissione moderata con clearance della creatinina = 30-49 ml/min e compromissione grave con clearance della creatinina = 10-29 ml/min).

L'esposizione media (% CV) ad emtricitabina è aumentata da 12 μg•h/ml (25%) in soggetti con funzionalità renale normale a 20 μg•h/ml (6%), 25 μg•h/ml (23%) e 34 μg•h/ml (6%) in pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave, rispettivamente.

L’esposizione media (% CV) a tenofovir è aumentata da 2.185 ng•h/ml (12%) in pazienti con funzionalità renale normale a 3.064 ng•h/ml (30%), 6.009 ng•h/ml (42%) e 15.985 ng•h/ml (45%) in pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave, rispettivamente.

In pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) che richiedono emodialisi, l’esposizione al medicinale tra le dialisi è aumentata sostanzialmente a 53 μg•h/ml (19%) nelle 72 ore per emtricitabina, e a 42.857 ng•h/ml (29%) per tenofovir nelle 48 ore.

La farmacocinetica di efavirenz non è stata studiata in pazienti con compromissione renale. Tuttavia, meno dell’1% di una dose di efavirenz viene escreto inalterato nelle urine, per cui l’impatto della compromissione renale sull’esposizione a efavirenz è probabilmente minimo.

Atripla non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale moderata o grave (clearance della creatinina < 50 ml/min). I pazienti con compromissione renale moderata o grave devono modificare l’intervallo di dose di emtricitabina e tenofovir disoproxil, dal momento che la riduzione della dose non può essere ottenuta con la compressa della combinazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica
La farmacocinetica di Atripla non è stata studiata nei pazienti infetti da HIV con compromissione epatica. Atripla deve essere somministrato con cautela a pazienti con lieve compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Atripla non deve essere somministrato a pazienti affetti da grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3) e non è raccomandato nei pazienti con moderata compromissione epatica. In uno studio a dosi singole di efavirenz, l’emivita è raddoppiata nell’unico paziente con grave compromissione epatica (Child-Pugh-Turcotte classe C) indicando un potenziale per un grado di accumulo maggiore. Uno studio a dosi multiple di efavirenz non ha evidenziato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di efavirenz in pazienti con lieve compromissione epatica (Child-Pugh-Turcotte classe A) in confronto ai controlli. Non sono stati ottenuti dati sufficienti per stabilire se la compromissione epatica moderata o grave (Child-Pugh-Turcotte classe B o C) influisca sulla farmacocinetica di efavirenz.

La farmacocinetica di emtricitabina non è stata studiata in pazienti non infetti da HBV con vario grado di insufficienza epatica. In generale, la farmacocinetica di emtricitabina in pazienti infetti da HBV è risultata simile a quella dei soggetti sani e dei pazienti infetti da HIV.

Un’unica dose di tenofovir disoproxil 245 mg è stata somministrata a pazienti non infetti da HIV con vari gradi di compromissione epatica come definito dalla classificazione CPT. La farmacocinetica di tenofovir non è risultata sostanzialmente modificata nei soggetti con compromissione epatica: ciò suggerisce che non è necessario un adattamento della dose di tenofovir disoproxil in questi soggetti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Efavirenz: gli studi preclinici di *safety pharmacology* su efavirenz non rivelano rischi particolari per l’uomo. Negli studi di tossicità a dosi ripetute, è stata osservata iperplasia biliare nel fegato di scimmie *Cynomolgus* trattate con efavirenz per periodi ≥ a 1 anno con dosaggi che portavano a valori medi di AUC di circa due volte superiori a quelli ottenuti nell’uomo con la dose raccomandata. L’iperplasia biliare è regredita con l’interruzione della somministrazione del medicinale. Si è osservata fibrosi biliare nei ratti. Sono state osservate convulsioni non ripetitive in alcune scimmie trattate con efavirenz per periodi ≥ a 1 anno con dosaggi che hanno determinato valori plasmatici di AUC da 4 a 13 volte maggiori rispetto a quelli ottenuti nell’uomo con la dose raccomandata.

Efavirenz non è risultato mutageno o clastogenico nelle analisi convenzionali di genotossicità. Gli studi di carcinogenesi hanno mostrato un aumento dell’incidenza di tumori epatici e polmonari nei topi di sesso femminile, ma non in quelli di sesso maschile. Il meccanismo di formazione del tumore e la

potenziale rilevanza per l'uomo non sono noti. Studi di carcinogenesi in topi di sesso maschile e in ratti di sesso maschile e femminile hanno avuto esito negativo.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato un aumento del riassorbimento fetale nei ratti. Non si sono osservate malformazioni nei feti di ratti e conigli trattati con efavirenz. Tuttavia, si sono osservate malformazioni in 3 dei 20 feti/neonati di scimmie del genere *Cynomolgus* trattate con dosi di efavirenz che producono concentrazioni plasmatiche di efavirenz simili a quelle osservate nell'uomo. Un feto presentava anencefalia e anoftalmia unilaterale con macroglossia secondaria, un altro micro-oftalmia e un terzo palatoschisi.

Emtricitabina: i dati preclinici su emtricitabina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Tenofovir disoproxil: gli studi preclinici di *safety pharmacology* su tenofovir disoproxil non rivelano rischi particolari per l'uomo. I risultati di studi di tossicità a dosi ripetute effettuati su ratti, cani e scimmie a livelli analoghi o superiori a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica includono tossicità renale e ossea e una diminuzione della concentrazione sierica di fosfato. La tossicità ossea è stata diagnosticata come osteomalacia (nelle scimmie) e ridotta densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) (in ratti e cani). In ratti e cani giovani adulti, la tossicità ossea si è verificata ad esposizioni ≥ 5 volte l'esposizione dei pazienti pediatrici o adulti; in giovani scimmie infettate, la tossicità ossea si è manifestata ad esposizioni molto elevate dopo somministrazione sottocutanea (≥ 40 volte l'esposizione dei pazienti). I risultati degli studi effettuati su ratti e scimmie suggeriscono una riduzione dell'assorbimento intestinale di fosfato correlata alla sostanza, con potenziale riduzione secondaria della BMD.

Gli studi di genotossicità hanno fornito risultati positivi nel test *in vitro* sul linfoma di topo risultati equivoci in uno dei ceppi utilizzati nel test di Ames e risultati debolmente positivi in un test USD in epatociti primari di ratto. Tuttavia, è risultato negativo nell'induzione di mutazioni in un test dei micronuclei nel midollo osseo di topo *in vivo*.

Gli studi di carcinogenesi per via orale nei ratti e nei topi hanno evidenziato una bassa incidenza di tumori duodenali a una dose estremamente elevata nei topi. È improbabile che questi tumori siano di rilevanza per l'uomo.

Gli studi di tossicità della riproduzione effettuati in ratti e conigli non hanno evidenziato effetti sui parametri di accoppiamento, fertilità, gravidanza o fetali. Tuttavia, negli studi di tossicità peri e postnatale, tenofovir disoproxil ha ridotto l'indice di vitalità e il peso dei cuccioli a dosi materne tossiche.

Associazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil: in studi di genotossicità e in studi di tossicità a dosi ripetute della durata massima di un mese sull'associazione di questi due componenti non è stata osservata alcuna esacerbazione degli effetti tossicologici rispetto agli studi condotti con i singoli componenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Croscarmellosa sodica
Iprolosa
Magnesio stearato (E572)
Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio laurilsolfato

Film di rivestimento
Ossido di ferro nero
Ossido di ferro rosso
Macrogol 3350
Poli(vinil alcool)
Talco
Biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con una chiusura in polipropilene a prova di bambino contenente 30 compresse rivestite con film e con un gel di silice come essiccante.

Sono disponibili le seguenti confezioni: scatole contenenti 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 dicembre 2007

Data del rinnovo più recente: 17 settembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTATURA FLACONE E SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg compresse rivestite con film
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di efavirenz, 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film
90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/430/001 30 compresse rivestite con film
EU/1/07/430/002 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Atripla [solo sull'imballaggio esterno]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. [solo confezionamento secondario]

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

[solo confezionamento secondario]

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Atripla 600 mg/200 mg/245 mg compresse rivestite con film
efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Atripla e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Atripla
3. Come prendere Atripla
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Atripla
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Atripla e a cosa serve

Atripla contiene tre principi attivi usati nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV):

- Efavirenz è un inibitore non-nucleosidico della transcrittasi inversa (NNRTI)
- Emtricitabina è un inibitore nucleosidico della transcrittasi inversa (NRTI)
- Tenofovir è un inibitore nucleotidico della transcrittasi inversa (NtRTI)

Ognuno di questi principi attivi, noti anche come medicinali antiretrovirali, agisce interferendo con la normale attività di un enzima (transcrittasi inversa) che è essenziale perché il virus possa riprodursi.

Atripla è un trattamento per l'infezione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni precedentemente trattati con altri medicinali antiretrovirali e con infezione da HIV-1 sotto controllo per almeno tre mesi. I pazienti non devono aver manifestato il fallimento di una terapia anti-HIV precedente.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Atripla

Non prenda Atripla

- **se è allergico** a efavirenz, emtricitabina, tenofovir, tenofovir disoproxil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

- **se è affetto da grave malattia del fegato.**

- **se è affetto da una condizione cardiaca, come un segnale elettrico anomalo chiamato prolungamento dell'intervallo QT che la pone a rischio di gravi problemi del ritmo cardiaco (torsioni di punta).**

- se un qualsiasi membro della sua famiglia (genitori, nonni, fratelli o sorelle) è morto improvvisamente a causa di problemi cardiaci o è nato con problemi cardiaci.

- se il suo medico le ha detto che lei presenta livelli bassi o elevati di elettroliti come potassio o magnesio nel sangue.

- **se sta attualmente prendendo** uno qualsiasi dei seguenti medicinali (vedere anche "Altri medicinali e Atripla"):
  - **astemizolo o terfenadina** (usati per il trattamento della febbre da fieno o di altre allergie)
  - **bepridil** (usato per il trattamento di malattie del cuore)
  - **cisapride** (usata per il trattamento del bruciore di stomaco)
  - **elbasvir/grazoprevir** (usato per il trattamento dell'epatite C)
  - **alcaloidi della segale cornuta** (ad es. ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) (usati per il trattamento dell'emicrania e della cefalea a grappolo)
  - **midazolam o triazolam** (usati per facilitare il sonno)
  - **pimozide, imipramina, amitriptilina o clomipramina** (usati per il trattamento di determinate condizioni mentali)
  - **erba di S. Giovanni** (*Hypericum perforatum*) (un preparato a base di erbe contro la depressione e l'ansia)
  - **voriconazolo** (usato per il trattamento delle infezioni da funghi)
  - **flecainide, metoprololo** (usati per il trattamento di un battito cardiaco irregolare)
  - **alcuni antibiotici** (macrolidi, fluorochinoloni, imidazolo)
  - **antifungini triazolici**
  - **alcuni agenti antimalarici**
  - **metadone** (usato per trattare la dipendenza da oppiacei)

→**Informi immediatamente il medico se prende uno qualsiasi di questi medicinali.** Assumere questi medicinali insieme ad Atripla può provocare effetti indesiderati gravi o potenzialmente fatali, oppure potrebbe impedire a questi medicinali di agire nel modo appropriato.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Atripla.

- **Lei può ancora trasmettere l'HIV** mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone. Questo medicinale non è una cura per l'infezione da HIV. Mentre prende Atripla può comunque sviluppare infezioni o altre malattie associate all'infezione da HIV.

- Mentre prende Atripla deve rimanere sotto il controllo del medico.

- **Informi il medico:**

  - **se prende altri medicinali** contenenti efavirenz, emtricitabina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, lamivudina o adefovir dipivoxil. Atripla non deve essere preso insieme a questi medicinali.

  - **se ha o ha avuto malattie renali,** o se le analisi hanno mostrato problemi ai reni. Atripla non è raccomandato in caso di malattie renali da moderate a gravi.

    Atripla può avere effetti a carico dei reni. Prima di iniziare il trattamento, il medico può prescriverle degli esami del sangue atti a valutare la funzione renale. Il medico può anche prescriverle degli esami del sangue durante il trattamento per monitorare i reni.

    Generalmente Atripla non viene preso con altri medicinali che possono danneggiare i reni (vedere *Altri medicinali e Atripla*). Se questo è inevitabile, il medico monitorerà la sua funzionalità renale una volta alla settimana.

- **se soffre di un disturbo cardiaco, come un segnale elettrico anomalo chiamato prolungamento dell'intervallo QT.**

- **se in passato ha avuto malattie mentali,** compresa la depressione, o se ha abusato di determinate sostanze o di alcool. Informi immediatamente il medico se si sente depresso, ha idee suicide o strani pensieri (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*).

- **se in passato ha avuto crisi convulsive** o se viene trattato con anticonvulsivi come ad es. carbamazepina, fenobarbital e fenitoina. Se prende uno qualsiasi di questi medicinali, il medico dovrà eventualmente controllare il livello del medicinale anticonvulsivo nel sangue, per accertarsi che non vi siano problemi durante il trattamento con Atripla. Il medico potrebbe anche darle un anticonvulsivo diverso.

- **se in passato ha avuto problemi al fegato**, **inclusa l'epatite cronica attiva.** I pazienti con problemi al fegato, inclusa l'epatite cronica B o C, trattati con antiretrovirali di combinazione, hanno un rischio più alto di complicazioni al fegato gravi e potenzialmente fatali. Il medico potrebbe richiedere esami del sangue per monitorare accuratamente la funzionalità del fegato o potrebbe prescriverle un altro medicinale. **Se è affetto da grave malattia del fegato, non prenda Atripla** (vedere sopra, paragrafo 2, *Non prenda Atripla*).

  Se è affetto da epatite B, il medico valuterà attentamente il migliore regime terapeutico per lei. Tenofovir disoproxil ed emtricitabina, due dei principi attivi di Atripla, possiedono una certa attività verso il virus dell'epatite B, sebbene emtricitabina non sia autorizzata per il trattamento dell'infezione da epatite B. I sintomi dell'epatite possono peggiorare dopo l'interruzione del trattamento con Atripla. Il medico potrebbe richiedere esami del sangue a intervalli regolari per monitorare accuratamente la funzione del fegato (vedere paragrafo 3, *Se interrompe il trattamento con Atripla*).

- Indipendentemente da problemi al fegato avuti in passato, il medico può richiedere esami del sangue a intervalli regolari per controllare la funzionalità del fegato.

- **se ha più di 65 anni.** Atripla non è stato studiato in un numero sufficiente di pazienti con età superiore a 65 anni. Se lei ha più di 65 anni e le è stato prescritto Atripla, il medico la monitorerà attentamente.

- **Una volta che inizia a prendere Atripla, stia attento a:**

  - **segni di capogiri, difficoltà a dormire, sonnolenza, difficoltà a concentrarsi o sogni anomali.** Questi effetti indesiderati possono comparire nei primi 1-2 giorni del trattamento e generalmente scompaiono dopo le prime 2-4 settimane.

  - **qualunque segno di eruzione cutanea.** Atripla può causare eruzioni cutanee. Se nota segni di eruzione cutanea grave, con formazione di vescicole o febbre, non prenda più Atripla e informi subito il medico. Se ha sofferto di eruzione durante il trattamento con un altro NNRTI, è possibile che abbia un rischio maggiore di sviluppare eruzioni cutanee con Atripla.

  - **qualunque segno di infiammazione o infezione.** In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se lei nota qualsiasi sintomo di infezione, è pregato di informarne il medico immediatamente.

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

- **problemi alle ossa.** Alcuni pazienti che assumono una terapia antiretrovirale di combinazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

  Problemi alle ossa (talvolta fratture) possono manifestarsi anche a seguito di un danno alle cellule tubulari renali (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*).

Bambini e adolescenti

- **Non somministrare Atripla a bambini e adolescenti** di età inferiore ai 18 anni. L'uso di Atripla nei bambini e negli adolescenti non è stato ancora studiato.

Altri medicinali e Atripla

Non deve prendere Atripla insieme a determinati medicinali. Questi medicinali sono elencati in *Non prenda Atripla*, all'inizio del paragrafo 2. Essi comprendono alcuni medicinali di uso comune e alcuni preparati a base di erbe (compresa l'erba di S. Giovanni), che possono provocare interazioni gravi.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Inoltre, Atripla non deve essere assunto insieme ad altri medicinali che contengano efavirenz (a meno che non sia stato consigliato dal medico), emtricitabina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Informi il medico se sta assumendo altri medicinali che possono danneggiare i reni.
Questi includono ad es.:
- aminoglicosidi, vancomicina (medicinali per infezioni batteriche)
- foscarnet, ganciclovir, cidofovir (medicinali per infezioni virali)
- amfotericina B, pentamidina (medicinali per infezioni da funghi)
- interleukina-2 (per trattare il cancro)
- farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, utilizzati per alleviare i dolori ossei o muscolari)

Atripla può interagire con altri medicinali, inclusi i preparati a base di erbe come gli estratti di Ginkgo biloba. Di conseguenza, le quantità di Atripla o degli altri medicinali nel sangue possono risultare alterate. Ciò potrebbe impedire ai medicinali di agire nel modo corretto o potrebbe peggiorare gli effetti indesiderati. In alcuni casi, il medico dovrà modificare la dose o controllare i livelli dei medicinali nel sangue. **È importante che informi il medico o il farmacista se prende uno qualsiasi dei seguenti medicinali:**

- **Medicinali che contengono didanosina (per infezione da HIV):** l'assunzione di Atripla con altri medicinali antivirali che contengono didanosina può aumentare il livello di didanosina nel sangue e può ridurre la conta di cellule CD4. Quando medicinali contenenti tenofovir disoproxil e didanosina sono stati assunti insieme, sono stati riportati raramente casi di infiammazione del pancreas e acidosi lattica (eccesso di acido lattico nel sangue) che talvolta ha causato la morte. Il medico dovrà considerare con estrema cautela se trattarla con medicinali contenenti tenofovir e didanosina.
- **Altri medicinali usati per l'infezione da HIV:** i seguenti inibitori delle proteasi: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir potenziato da ritonavir o saquinavir. Il medico potrebbe prescriverle un medicinale diverso o modificare la dose dell'inibitore della proteasi. Inoltre, informi il medico se sta assumendo maraviroc.
- **Medicinali usati per il trattamento delle infezioni correlate al virus dell'epatite C:** boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Medicinali ipolipidemizzanti (noti anche come statine):** atorvastatina, pravastatina o simvastatina. Atripla può ridurre la quantità di statine nel sangue. Il medico controllerà i suoi livelli di colesterolo e, se necessario, modificherà la dose di statina.
- **Medicinali usati per il trattamento delle convulsioni/crisi convulsive (anticonvulsivi):** carbamazepina, fenitoina, fenobarbital. Atripla può ridurre la quantità di anticonvulsivo nel sangue. La carbamazepina può ridurre la quantità di efavirenz, uno dei componenti di Atripla, nel sangue. Il medico potrebbe prescriverle un anticonvulsivo diverso.
- **Medicinali usati per il trattamento delle infezioni batteriche,** compresa la tubercolosi e l'infezione da *Mycobacterium avium complex* associata all'AIDS: claritromicina, rifabutina, rifampicina. Il medico potrebbe decidere di modificare la dose o prescriverle in alternativa un altro antibiotico. Inoltre, il medico potrebbe prescriverle una dose più alta di efavirenz per il trattamento dell'infezione da HIV.
- **Medicinali usati per il trattamento delle infezioni da funghi (antimicotici):** itraconazolo o posaconazolo. Atripla può ridurre i livelli di itraconazolo o di posaconazolo nel sangue. Il medico potrebbe prendere in considerazione l'eventualità di trattarla con un antimicotico diverso.
- **Medicinali usati per il trattamento della malaria:** atovaquone/proguanil o artemetere/lumefantrina. Atripla può ridurre i livelli di atovaquone/proguanil o artemetere/lumefantrina nel sangue.
- **Contraccettivi ormonali, quali la pillola per il controllo delle nascite, un contraccettivo per iniezione (per esempio, Depo-Provera), o un impianto contraccettivo (per esempio, Implanon):** deve anche utilizzare un metodo contraccettivo di barriera affidabile (vedere *Gravidanza e allattamento*). Atripla può ridurre l'attività dei contraccettivi ormonali. Si sono verificati casi di gravidanza in donne che assumevano efavirenz, un componente di Atripla, mentre utilizzavano un impianto contraccettivo, sebbene non sia stato determinato se l'inefficacia del contraccettivo fosse dovuta alla terapia con efavirenz.
- **Sertralina**, un medicinale usato per il trattamento della depressione, perché il medico potrebbe dover modificare la dose di sertralina.
- **Bupropione**, un medicinale usato per il trattamento della depressione o per smettere di fumare, perché il medico potrebbe dover modificare la dose di bupropione.
- **Diltiazem o medicinali simili (chiamati calcio-antagonisti):** quando inizia a prendere Atripla, il medico potrebbe dover modificare la dose di calcio-antagonista.
- **Medicinali utilizzati per prevenire il rigetto da trapianto di organi (detti anche immunosoppressori)** come ciclosporina, sirolimus o tacrolimus. Quando inizierà o interromperà l'assunzione di Atripla il medico dovrà monitorarle attentamente i livelli nel sangue dell'immunosoppressore e potrebbe adattarle la dose.
- **Warfarin o acenocumarolo** (medicinali impiegati per ridurre la coagulazione del sangue): il medico potrà avere la necessità di adattare la dose di warfarin o acenocumarolo.
- **Estratti di Ginkgo biloba** (un preparato a base di erbe).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Le donne non devono avere una gravidanza durante il trattamento con Atripla e nelle 12 settimane successive al trattamento. Il medico potrebbe decidere di sottoporla a un test di gravidanza per accertarsi che lei non sia in stato di gravidanza prima di cominciare il trattamento con Atripla.

Se c'è la possibilità che si instauri una gravidanza durante il trattamento con Atripla, deve usare un metodo contraccettivo di barriera affidabile (ad es., un preservativo) con altri metodi contraccettivi inclusi quelli orali (pillola) o altri contraccettivi ormonali (ad es. impianto sottocutaneo, iniezione). Efavirenz, uno dei principi attivi di Atripla, può rimanere nel sangue per un certo periodo di tempo dopo la fine del trattamento. Pertanto, deve continuare a usare metodi contraccettivi, come descritto sopra, nelle 12 settimane successive al termine del trattamento con Atripla.

Informi immediatamente il medico se è in stato di gravidanza o se intende iniziare una gravidanza. Se è in gravidanza deve prendere Atripla solo se decide, con il consiglio del medico, che è assolutamente necessario.

Sono state osservate malformazioni gravi in animali non nati e nei neonati di donne trattate con efavirenz durante la gravidanza.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Se ha già assunto Atripla durante la gravidanza, il medico può richiedere periodiche analisi del sangue e altri esami diagnostici per monitorare lo sviluppo del bambino. Nei bambini le cui madri hanno assunto NRTI durante la gravidanza, il beneficio della protezione contro l'HIV ha superato il rischio di effetti collaterali.

Non allatti durante il trattamento con Atripla. Sia l'HIV che i componenti di Atripla possono passare nel latte materno e causare gravi danni al bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Atripla può causare capogiri, diminuzione della concentrazione e sonnolenza. Se ne risultasse affetto, non guidi e non usi strumenti o macchinari.

Atripla contiene sodio

Questo medicinale contiene 23,6 mg di sodio (il componente principale del sale da cucina/tavola) per compressa. Questa quantità è equivalente all'1,2% dell'assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata per un adulto.

3. Come prendere Atripla

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è:
Una compressa al giorno, da assumere per bocca. Atripla deve essere assunto a stomaco vuoto (si intende comunemente 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto), preferibilmente prima di andare a letto. Questo può rendere alcuni effetti indesiderati (ad es. capogiri, sonnolenza) meno fastidiosi. Inghiottire la compressa di Atripla intera con acqua.

Atripla deve essere preso ogni giorno.

Se il medico decide di farle interrompere uno dei componenti di Atripla, le potrebbero essere dati efavirenz, emtricitabina e/o tenofovir disoproxil separatamente o con altri medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV.

Se prende più Atripla di quanto deve

Se accidentalmente prende troppe compresse di Atripla, ciò può aumentare il rischio che si manifestino i possibili effetti indesiderati correlati a questo medicinale (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati)*. Contatti il medico o il più vicino pronto soccorso. Porti con sé il flacone di compresse in modo da poter descrivere facilmente cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Atripla

È importante che non dimentichi di prendere alcuna dose di Atripla.

Se dimentica una dose di Atripla entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, la prenda il prima possibile e, quindi, prenda la dose successiva all'ora prevista.

Se è quasi ora (meno di 12 ore) per la dose successiva, non prenda la dose dimenticata. Attenda e prenda la dose successiva regolarmente. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

In caso di vomito della compressa (entro 1 ora dopo l'assunzione di Atripla) deve prendere un'altra compressa. Non attenda fino al momento della dose successiva. Non deve prendere un'altra compressa se ha vomitato più di un'ora dopo aver preso Atripla.

Se interrompe il trattamento con Atripla

Non interrompa il trattamento con Atripla senza aver contattato prima il medico. L'interruzione di Atripla può compromettere seriamente la risposta ad un trattamento futuro. Se il trattamento con Atripla viene interrotto, parli con il medico prima di iniziare nuovamente a prendere le compresse di Atripla. Se dovessero comparire problemi, o se si rendesse necessario un adattamento della dose, il medico potrebbe decidere di darle i componenti di Atripla separatamente.

Quando le sue scorte di Atripla cominciano a scarseggiare, se ne faccia dare ancora dal medico o dal farmacista. Questo è molto importante perché se smette di prendere il medicinale anche per breve tempo, il virus può cominciare a moltiplicarsi e, in questo caso, potrebbe diventare più difficile combatterlo.

Se ha sia un'infezione da HIV che da epatite B, è particolarmente importante non interrompere il trattamento con Atripla senza aver prima contattato il medico. Alcuni pazienti hanno riscontrato un peggioramento della loro epatite dopo aver interrotto l'assunzione di emtricitabina o tenofovir disoproxil (due dei tre componenti di Atripla), come indicato dai sintomi o dalle analisi del sangue. Nel caso in cui la terapia con Atripla venga interrotta il medico potrebbe raccomandarle di riprendere il trattamento per l'epatite B. Può essere necessario eseguire analisi del sangue per 4 mesi dopo l'interruzione del trattamento, al fine di controllare la funzionalità del fegato. In alcuni pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, non è raccomandato interrompere il trattamento in quanto ciò può portare ad un peggioramento dell'epatitepotenzialmente mortale.

→Informi subito il medico di qualsiasi sintomo nuovo o insolito osservato dopo l'interruzione del trattamento, in particolare dei sintomi che sono normalmente associati all'infezione da epatite B.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possibili effetti indesiderati gravi: informi immediatamente il medico

- **L'acidosi lattica** (eccesso di acido lattico nel sangue) è un effetto indesiderato **raro** (può interessare fino a 1 paziente su 1.000), ma grave, che può essere fatale. I seguenti effetti indesiderati possono essere segni di acidosi lattica:
  - respiro frequente e profondo
  - sonnolenza
  - senso di nausea, vomito e mal di stomaco.

→Se pensa di avere l'acidosi lattica, contatti immediatamente il medico.

Altri possibili effetti indesiderati gravi

I seguenti effetti indesiderati sono **non comuni** (possono interessare fino a 1 paziente su 100):

- reazione allergica (ipersensibilità) che può provocare gravi reazioni cutanee (sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, vedere paragrafo 2)
- gonfiore del viso, labbra, lingua o gola
- comportamento aggressivo, pensieri suicidi, strani pensieri, paranoia, difficoltà a pensare con chiarezza, disturbi dell'umore, sensazione di vedere o udire cose inesistenti (allucinazioni), tentato suicidio, alterazione della personalità (psicosi), catatonia (una condizione nella quale il paziente rimane immobile e muto per un certo periodo di tempo).
- dolore addominale (nella zona dello stomaco) causato da infiammazione del pancreas
- dimenticanza , stato confusionale, crisi convulsive, linguaggio incoerente, tremore (tremolio)
- pelle o occhi gialli, prurito o dolore addominale (nella zona dello stomaco) causato da infiammazione del fegato
- danno ai tubuli renali

Gli effetti psichiatrici indesiderati, oltre a quelli già citati, comprendono delirio (convinzioni erronee), nevrosi. Alcuni pazienti si sono suicidati. Questi problemi tendono a manifestarsi più spesso in coloro che hanno avuto malattie mentali. In tutti i casi, se accusa questi sintomi, avverta immediatamente il medico.

Effetti indesiderati a carico del fegato: se è affetto anche da epatite B, le può accadere di avere un peggioramento dell'epatite dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 3).

I seguenti effetti indesiderati sono **rari** (possono interessare fino a 1 paziente su 1.000):

- insufficienza epatica, che in alcuni casi è stata fatale o ha reso necessario un trapianto di fegato. La maggior parte dei casi si è verificata in pazienti già affetti da una malattia del fegato, ma qualche caso è stato segnalato in pazienti senza alcuna malattia del fegato preesistente.
- infiammazione dei reni, urine abbondanti e sensazione di sete
- dolore alla schiena causato da problemi ai reni, inclusa l'insufficienza renale. Il medico potrebbe sottoporla a esami del sangue per controllare la funzione dei reni.

- rammollimento delle ossa (con dolore alle ossa e talvolta fratture), che può essere una conseguenza del danno alle cellule dei tubuli renali
- fegato grasso

→Se crede di avere uno qualsiasi di questi effetti indesiderati gravi, informi il medico.

Effetti indesiderati più frequenti

I seguenti effetti indesiderati sono **molto comuni** (possono interessare più di 1 paziente su 10):

- capogiri, mal di testa, diarrea, sensazione di malessere (nausea), sentirsi male (vomito)
- eruzioni cutanee (incluse macchie rosse o pustole talvolta con vesciche e rigonfiamento della pelle) che possono essere una reazione allergica
- sensazione di debolezza

Le analisi possono anche mostrare:
- riduzioni dei livelli di fosfato nel sangue
- aumento dei livelli di creatinchinasi nel sangue, con conseguente dolore e debolezza muscolare

Altri possibili effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono **comuni** (possono interessare fino a 1 paziente su 10):

- reazioni allergiche
- disturbi della coordinazione e dell'equilibrio
- preoccupazione o depressione
- difficoltà nel dormire, sogni anomali, difficoltà di concentrazione, sonnolenza
- dolore, mal di stomaco
- problemi di digestione con malessere dopo i pasti, sensazione di gonfiore, eccesso di gas intestinale (flatulenza)
- perdita di appetito
- stanchezza
- prurito
- cambiamento del colore della pelle con insorgenza di chiazze scure, spesso a partire dalle mani e dalla pianta dei piedi

Le analisi possono anche mostrare:
- diminuzione della conta dei globuli bianchi (questo può renderla predisposto a contrarre infezioni)
- problemi a fegato e pancreas
- aumento degli acidi grassi (trigliceridi), della bilirubina o del glucosio nel sangue

I seguenti effetti indesiderati sono **non comuni** (possono interessare fino a 1 paziente su 100):

- cedimento dei muscoli, dolore muscolare o debolezza muscolare
- anemia (bassa conta dei globuli rossi)
- sensazione di giramento di testa (vertigini), fischio, ronzio o altro rumore persistente nelle orecchie
- visione offuscata
- brividi di freddo
- aumento di volume del petto negli uomini
- desiderio sessuale diminuito
- rossore

- secchezza della bocca
- aumento dell'appetito

Le analisi possono anche mostrare:
- riduzione del potassio nel sangue
- aumento della creatinina nel sangue
- proteine nelle urine
- aumento del colesterolo nel sangue

Cedimento dei muscoli, rammollimento delle ossa (con dolore osseo e talvolta fratture), dolore muscolare, debolezza muscolare e diminuzione del potassio o fosfato nel sangue possono verificarsi per un danno alle cellule tubulari renali.

I seguenti effetti indesiderati sono **rari** (possono interessare fino a 1 paziente su 1.000):

- eruzioni pruriginose della pelle dovute alla luce solare

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Atripla

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Atripla

- I principi attivi sono efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil. Ogni compressa di Atripla rivestita con film contiene 600 mg di efavirenz, 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).
- Gli altri componenti contenuti nelle compresse sono croscarmellosa sodica, iprolosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, sodio laurilsolfato. Fare riferimento al paragrafo 2 "Atripla contiene sodio".
- Gli altri componenti contenuti nel film di rivestimento delle compresse sono ossido di ferro nero, ossido di ferro rosso, macrogol 3350, poli(vinil alcool), talco, biossido di titanio.

Descrizione dell'aspetto di Atripla e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Atripla sono di colore rosa, a forma di capsula, impresse con la scritta "123" su un lato e lisce sull'altro. Atripla è fornito in flaconi da 30 compresse (con una bustina

di gel di silice che deve restare nel flacone per proteggere le compresse). L'essiccante gel di silice è contenuto in una bustina separata e non deve essere inghiottito.

Sono disponibili le seguenti confezioni: scatole contenenti 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

Produttore:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 372 6827 400

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

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

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

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

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu/.