

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva 200 mg/245 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (equivalente a 291,22 mg di tenofovir disoproxil fosfato oppure a 136 mg di tenofovir).

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

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, vale a dire essenzialmente "privo di sodio".

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di forma ovale, di colore da verde a verde chiaro, dimensioni di 18 mm x 10 mm circa, con impresso "E T" su un lato e lisce sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'infezione da HIV-1:

Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva è indicato nella terapia antiretrovirale di associazione per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 (vedere paragrafo 5.1).

Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva è inoltre indicato per il trattamento di adolescenti di età compresa tra 12 anni e 18 anni infetti da HIV-1, con resistenza agli NRTI o tossicità che precludono l'utilizzo di agenti di prima linea (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Profilassi pre-esposizione (pre-exposure prophylaxis, PrEP):

Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva è indicato, in associazione con pratiche sessuali sicure, per la profilassi pre-esposizione al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 acquisita per via sessuale in adulti e adolescenti ad alto rischio (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva deve essere iniziata da un medico con esperienza nel campo dell'infezione da HIV.

Posologia

Trattamento dell'HIV negli adulti e negli adolescenti a partire da 12 anni di età, del peso di almeno 35 kg:
Una compressa, una volta al giorno.

Prevenzione dell'HIV negli adulti e negli adolescenti a partire da 12 anni di età, del peso di almeno 35 kg:
Una compressa, una volta al giorno.

Sono disponibili formulazioni separate di emtricitabina e tenofovir disoproxil per il trattamento dell'infezione da HIV-1 se si rende necessaria l'interruzione o la modifica della dose di uno dei componenti di Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva. Si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi medicinali.

Se viene dimenticata una dose di Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva deve essere assunto al più presto e deve essere proseguito lo schema di dosaggio abituale. Se viene dimenticata una dose di Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva per oltre 12 ore ed è quasi l'ora della dose successiva, non si deve assumere la dose dimenticata e si deve proseguire con lo schema di dosaggio abituale.

Se si manifesta vomito entro 1 ora dall'assunzione di Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva, deve essere assunta un'altra compressa. Se si verifica vomito oltre 1 ora dopo l'assunzione di Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva, non deve essere assunta una seconda dose.

Popolazioni speciali

Anziani: Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Danno renale: Emtricitabina e tenofovir sono eliminati per escrezione renale e l'esposizione a emtricitabina e tenofovir aumenta in soggetti con disfunzioni renali (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Adulti con danno renale:

Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva deve essere utilizzato nei soggetti con clearance della creatinina (CrCl) <80 mL/min solo se i benefici potenziali si possono considerare superiori ai rischi potenziali. Vedere Tabella 1.

Tabella 1: Posologia raccomandata per gli adulti con danno renale

	Trattamento dell'infezione da HIV-1	Profilassi pre-esposizione
Danno renale lieve (CrCl 50-80 mL/min)	Dati limitati ottenuti da studi clinici supportano la somministrazione di una dose unica giornaliera di emtricitabina e tenofovir (vedere paragrafo 4.4).	Dati limitati ottenuti da studi clinici supportano la somministrazione di emtricitabina e tenofovir una volta al giorno in soggetti non infetti da HIV-1 con CrCl compresa tra 60 - 80 mL/min. L'uso di emtricitabina e tenofovir non è raccomandato in soggetti non infetti da HIV-1 con CrCl < 60 mL/min in quanto non è stato studiato in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
Danno renale moderato (CrCl 30-49 mL/min)	La somministrazione di Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva ogni 48 ore è raccomandata sulla base dei modelli elaborati da dati di farmacocinetica a dose singola con emtricitabina e tenofovir disoproxil in soggetti non infetti da HIV con diversi livelli di danno renale (vedere paragrafo 4.4).	L'uso di Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva non è raccomandato in questa popolazione.

Danno renale grave (CrCl < 30mL/min) e pazienti in emodialisi	Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva non è raccomandato in quanto l'appropriata riduzione della dose non può essere ottenuta con le compresse dell'associazione.	L'uso di Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva non è raccomandato in questa popolazione.
---------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------

Pazienti pediatrici con danno renale:

L'uso di Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva non è raccomandato in pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni con infezione da HIV-1 e con danno renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica: Non è richiesta alcuna modifica della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica: La sicurezza e l'efficacia di emtricitabina e tenofovir disoproxil nei bambini al di sotto di 12 anni di età non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Somministrazione orale. È preferibile assumere Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva con il cibo.

Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva può essere disciolto in circa 100 mL di acqua, succo d'arancia o succo d'uva e assunto immediatamente.

4.3 Controindicazioni

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

Uso di Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva per la profilassi pre-esposizione in soggetti con stato HIV-1 positivo o sconosciuto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

Trasmissione dell'HIV:

Anche se è stato dimostrato che un'efficace soppressione virale con terapia antiretrovirale riduce notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, non può essere escluso un rischio residuo. Devono essere prese precauzioni per impedire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Pazienti che presentano ceppi di HIV-1 con mutazioni

La combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil deve essere evitata in pazienti con esperienze di trattamento antiretrovirale che presentano ceppi HIV-1 con la mutazione K65R (vedere paragrafo 5.1).

Strategia generale di prevenzione dell'infezione da HIV-1

La combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil non è sempre efficace nella prevenzione dell'acquisizione dell'HIV-1. Il tempo all'esordio della protezione dopo l'inizio della terapia con emtricitabina e tenofovir disoproxil non è noto.

Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva deve essere usato per la profilassi pre-esposizione solo nel quadro di una strategia generale di prevenzione dell'infezione da HIV-1 che includa l'uso di altre misure preventive contro l'HIV-1 (ad es. uso costante e corretto dei profilattici, conoscenza dello stato HIV-1, analisi regolare di altre infezioni sessualmente trasmesse).

Rischio di resistenza in caso di infezione da HIV-1 non rilevata:

Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva deve essere usato solo per ridurre il rischio di acquisizione dell'HIV-1 in soggetti per cui è stata confermata la negatività all'HIV (vedere paragrafo 4.3). Durante l'assunzione di Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva per la profilassi pre-esposizione, la negatività dei

soggetti all'HIV deve essere riconfermata a intervalli frequenti (ad es. almeno ogni 3 mesi) usando un test combinato antigene/anticorpo.

Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva da solo non costituisce un regime completo per il trattamento dell'HIV-1 e, in soggetti con infezione da HIV-1 non rilevata che stanno assumendo solo la combinazione di emtricitabina e tenofovir, sono emerse mutazioni che conferiscono resistenza all'HIV-1.

Se sono presenti sintomi clinici coerenti con un'infezione virale acuta e si sospetta un'esposizione recente (< 1 mese) all'HIV-1, l'uso di Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva deve essere ritardato di almeno un mese e lo stato HIV-1 deve essere riconfermato prima di iniziare il trattamento con Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva per la profilassi pre-esposizione.

Importanza dell'aderenza al trattamento:

Ai soggetti non infetti da HIV-1 deve essere consigliato di aderire strettamente alla posologia raccomandata di Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva. L'efficacia della combinazione di emtricitabina e tenofovir per la riduzione del rischio di acquisizione dell'HIV-1 è fortemente correlata all'aderenza al trattamento, come dimostrato dai livelli misurabili di farmaco nel sangue.

Pazienti co-infetti con virus dell'epatite B o C

I pazienti con infezione da HIV-1 ed epatite cronica B o C sottoposti a trattamento con terapia antiretrovirale 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 dell'infezione da HIV in pazienti co-infetti con virus dell'epatite B (HBV) o virus dell'epatite C (HCV).

La sicurezza e l'efficacia della combinazione di emtricitabina e tenofovir per la PrEP in pazienti con infezione da HBV o HCV non sono state stabilite.

In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B o C, si rimanda anche al relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto di queste specialità medicinali. Vedere anche più sotto *Usa con ledipasvir e sofosbuvir o sofosbuvir e velpatasvir*.

Tenofovir disoproxil è indicato per il trattamento dell'HBV ed emtricitabina ha dimostrato attività nei confronti di HBV in studi farmacodinamici, ma la sicurezza e l'efficacia della combinazione di emtricitabina e tenofovir non sono state stabilite in modo specifico in pazienti con infezione da HBV cronica.

Nei pazienti infetti da HBV, l'interruzione della terapia con Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite. I pazienti infetti da HBV che hanno interrotto la terapia con Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva devono essere tenuti sotto stretta osservazione con un follow up sia clinico che di laboratorio per almeno diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. 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.

Malattia epatica

La sicurezza e l'efficacia della combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil non sono state stabilite in pazienti con significative alterazioni epatiche al basale. La farmacocinetica di tenofovir è stata studiata in pazienti con compromissione epatica e non è richiesta una modifica della dose. La farmacocinetica di emtricitabina non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica. Considerato il metabolismo epatico minimo e la via di eliminazione renale di emtricitabina, è improbabile che sia necessaria una modifica della dose della combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

I pazienti infetti da HIV-1 con disfunzioni epatiche preesistenti, compresa l'epatite cronica attiva, durante la terapia antiretrovirale di associazione (CART) mostrano un aumento nella frequenza delle alterazioni della funzionalità epatica e dovrebbero essere controllati secondo la comune pratica clinica. Se si manifesta un peggioramento della patologia epatica in tali pazienti, si deve prendere in considerazione l'eventualità di

interrompere o sospendere il trattamento.

Effetti a livello renale e osseo negli adulti

Effetti renali

Emtricitabina e tenofovir vengono eliminati principalmente dai reni tramite una combinazione di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. Con l'impiego di tenofovir disoproxil sono stati riportati casi di insufficienza renale, danno renale, creatinina elevata, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi) (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio della funzionalità renale

Prima di iniziare la terapia con Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva per il trattamento dell'infezione da HIV-1 o per la profilassi pre-esposizione si raccomanda la misurazione della clearance della creatinina in tutti i soggetti.

Nei soggetti senza fattori di rischio renali, si raccomanda che la funzionalità renale (clearance della creatinina e fosfato sierico) sia monitorata dopo due-quattro settimane di utilizzo, dopo tre mesi di utilizzo e in seguito ogni tre-sei mesi.

Nei soggetti a rischio di malattia renale è necessario un controllo più frequente della funzionalità renale.

Vedere anche quanto sotto riportato in Co-somministrazione di altri medicinali.

Gestione della funzionalità renale in pazienti infetti da HIV-1:

Se il fosfato sierico è < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) o la clearance della creatinina risulta inferiore a 50 mL/min in ciascun paziente che assume la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil, la funzione renale deve essere valutata nuovamente entro una settimana, includendo la misurazione delle concentrazioni di glucosio ematico potassio ematico e glucosio nelle urine (vedere paragrafo 4.8, tubulopatia prossimale). Si deve anche prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 mL/min o con decrementi del fosfato sierico a < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). L'interruzione del trattamento con la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil deve essere presa in considerazione anche in caso di declino progressivo della funzione renale qualora non sia stata identificata alcuna altra causa.

La sicurezza renale con la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil è stata studiata solo limitatamente in pazienti infetti da HIV-1 con danno della funzione renale (clearance della creatinina < 80 mL/min). Adattamenti dell'intervallo tra le dosi sono raccomandati nei pazienti infetti da HIV-1 con clearance della creatinina tra 30 e 49 mL/min (vedere paragrafo 4.2). Pochi dati provenienti da studi clinici suggeriscono che il prolungamento degli intervalli tra le dosi non sia ottimale e potrebbe portare ad un aumento della tossicità e ad una possibile risposta inadeguata. Inoltre, in un piccolo studio clinico, un sottogruppo di pazienti con clearance della creatinina compresa tra 50 e 60 mL/min in trattamento con tenofovir disoproxil in associazione con emtricitabina ogni 24 ore ha avuto un'esposizione a tenofovir da 2 a 4 volte più elevata ed un peggioramento della funzione renale (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, una valutazione accurata del rapporto rischio-beneficio è necessaria quando la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil viene utilizzata nei pazienti con clearance della creatinina < 60 mL/min, e la funzione renale deve essere attentamente controllata. Inoltre, nei pazienti che assumono la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil ad intervalli di dose prolungati deve essere strettamente monitorata la risposta clinica al trattamento. L'uso della combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil non è raccomandato in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina < 30 mL/min) e in pazienti che richiedono emodialisi, dal momento che l'appropriata riduzione di dosaggio non può essere ottenuta con le compresse dell'associazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Gestione della funzionalità renale nella PrEP:

La combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil non è stata studiata in soggetti non infetti da HIV-1 con clearance della creatinina < 60 mL/min e non è quindi raccomandata per l'uso in questa popolazione. Se il fosfato sierico è < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) o la clearance della creatinina risulta inferiore a 60 mL/min in

ciascun paziente che assume la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil per la profilassi pre-esposizione, la funzione renale deve essere valutata nuovamente entro una settimana, includendo la misurazione delle concentrazioni di glucosio ematico, potassio ematico e di glucosio nelle urine (vedere paragrafo 4.8, tubulopatia prossimale). Si deve anche prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con la combinazione emtricitabina e tenofovir disoproxil in soggetti con clearance della creatinina inferiore a 60 mL/min o con decrementi del fosfato sierico $a < 1,0$ mg/dL (0,32 mmol/L). L'interruzione del trattamento con la combinazione emtricitabina e tenofovir disoproxil deve essere presa in considerazione anche in caso di declino progressivo della funzione renale qualora non sia stata identificata alcuna altra causa.

Effetti a livello osseo

Le anomalie delle ossa, come l'osteomalacia che può manifestarsi come dolore osseo persistente o in peggioramento e raramente contribuire a fratture, possono essere associate a tubulopatia renale prossimale indotta da tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.8).

Tenofovir disoproxil può causare anche una riduzione della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD). In pazienti affetti da HIV in uno studio controllato condotto per 144 settimane, in cui tenofovir disoproxil è stato comparato con stavudina in associazione con lamivudina ed efavirenz in pazienti non precedentemente trattati con antiretrovirali, sono state osservate lievi diminuzioni della BMD nell'anca e nella spina dorsale in entrambi i gruppi. Le diminuzioni della BMD nella spina dorsale e le variazioni dal basale nei bio-markers ossei sono state significativamente superiori nel gruppo trattato con tenofovir disoproxil alla 144a settimana. Le diminuzioni della BMD dell'anca sono state significativamente più elevate in questo gruppo fino alla 96a settimana. Tuttavia, in questo studio non ha aumentato il 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 potenziato. In generale, alla luce delle anomalie delle ossa associate a tenofovir disoproxil e delle limitazioni dei dati a lungo termine sull'impatto di tenofovir disoproxil sulla salute ossea e il rischio di fratture, per i pazienti con osteoporosi che presentano un alto rischio di fratture devono essere presi in considerazione regimi terapeutici alternativi.

Se si sospettano o si rilevano anomalie delle ossa si deve richiedere un consulto appropriato.

La combinazione emtricitabina e tenofovir disoproxil per la PrEP:

In studi clinici su soggetti non infetti da HIV-1 sono state osservate piccole riduzioni della BMD. In uno studio su 498 uomini, le variazioni medie della BMD dal basale alla settimana 24 sono state comprese tra -0,4% e -1,0% per anca, spina dorsale, collo del femore e trocantere in uomini che avevano ricevuto una profilassi giornaliera con emtricitabina e tenofovir disoproxil (n=247) rispetto al placebo (n=251).

Effetti a livello renale e osseo nella popolazione pediatrica

Vi sono incertezze associate agli effetti a lungo termine a livello renale e osseo di tenofovir disoproxil durante il trattamento dell'infezione da HIV-1 nella popolazione pediatrica e agli effetti a lungo termine della combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil a livello renale e osseo quando utilizzato per la profilassi pre-esposizione in adolescenti non infetti (vedere paragrafo 5.1).

Inoltre, la reversibilità della tossicità renale dopo l'interruzione di tenofovir disoproxil per il trattamento dell'HIV-1 o dopo l'interruzione della combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil per la profilassi pre-esposizione non può essere verificata completamente.

Si raccomanda un approccio multidisciplinare per valutare adeguatamente caso per caso il rapporto beneficio/rischio del trattamento, decidere il monitoraggio appropriato durante il trattamento (inclusa la decisione di sospendere il trattamento) e considerare la necessità di integrazione.

Quando viene utilizzata la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil per la profilassi pre-esposizione, gli individui devono essere rivalutati ad ogni visita per verificare se restano ad alto rischio di

infezione da HIV-1. Il rischio di infezione da HIV-1 deve essere bilanciato contro i potenziali effetti a livello renale e osseo derivanti dall'uso a lungo termine della combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil.

Effetti a livello renale:

Reazioni avverse renali compatibili con una tubulopatia renale prossimale sono state riportate nello studio GS-US-104-0352 in pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e 12 anni infetti da HIV-1 (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Monitoraggio della funzionalità renale

La funzionalità renale (clearance della creatinina e fosfato sierico) deve essere valutata prima del trattamento e monitorata durante il trattamento, analogamente agli adulti infetti da HIV-1 (vedere sopra).

Gestione della funzionalità renale

Se il fosfato sierico è < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) in un paziente pediatrico che assume la combinazione emtricitabina e tenofovir disoproxil, la funzionalità renale deve essere valutata nuovamente entro una settimana, includendo la misurazione delle concentrazioni di glucosio ematico, potassio ematico e glucosio nelle urine (vedere paragrafo 4.8, "tubulopatia prossimale"). Se si sospettano o rilevano anomalie renali, si deve richiedere un consulto con un nefrologo per prendere in considerazione l'eventualità di interrompere il trattamento.

L'interruzione del trattamento con la combinazione emtricitabina e tenofovir disoproxil deve essere presa in considerazione anche in caso di declino progressivo della funzionalità renale, qualora non sia stata identificata alcuna altra causa.

Co-somministrazione e rischio di tossicità renale

Si applicano le stesse raccomandazioni indicate per gli adulti (vedere "Co-somministrazione di altri medicinali" sotto).

Danno renale

L'uso della combinazione emtricitabina e tenofovir disoproxil non è raccomandato in pazienti pediatriche con danno renale (vedere paragrafo 4.2). La terapia con emtricitabina e tenofovir disoproxil non deve essere iniziata in pazienti pediatriche con danno renale e deve essere interrotta in pazienti pediatriche che sviluppino un danno renale durante la terapia con la combinazione emtricitabina e tenofovir disoproxil.

Effetti a livello osseo

Tenofovir disoproxil può causare una riduzione nella BMD. Gli effetti dei cambiamenti nella BMD associati all'uso di tenofovir disoproxil sulla salute a lungo termine delle ossa e sul rischio futuro di fratture non sono al momento noti (vedere paragrafo 5.1).

Se si rilevano o sospettano anomalie delle ossa in pazienti pediatriche, è necessario richiedere un consulto con un endocrinologo e/o un nefrologo.

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 state 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 siano transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleos(t)idici che presenti manifestazioni cliniche severe ad eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali sull'uso di 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 immunodeficienza grave al momento dell'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 i primi 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 deve essere instaurato un trattamento, se necessario. 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.

Infezioni opportunistiche

I pazienti affetti da HIV-1 che ricevono la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil o qualsiasi altra terapia antiretrovirale possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicanze dell'infezione da HIV e quindi devono restare sotto stretta osservazione da parte di medici esperti nel trattamento di pazienti con malattie associate all'HIV.

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.

Co-somministrazione di altri medicinali

L'uso della combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici (vedere paragrafo 4.5). Nel caso in cui l'uso concomitante della combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil ed agenti nefrotossici non possa essere evitato, si deve controllare settimanalmente la funzione renale.

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 infetti da HIV-1 trattati con tenofovir disoproxil che presentavano fattori di rischio per disfunzioni renale. Se la combinazione emtricitabina e tenofovir disoproxil viene somministrata congiuntamente a un FANS, si deve controllare in modo adeguato la funzione renale.

In pazienti infetti da HIV-1 che ricevevano tenofovir disoproxil in associazione a un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir o cobicistat è stato segnalato un rischio più elevato di danno renale. In questi pazienti è richiesto un controllo accurato della funzione renale (vedere paragrafo 4.5). In pazienti infetti da HIV-1 con fattori di rischio renali, la co-somministrazione di tenofovir disoproxil con un inibitore della proteasi potenziato deve essere valutata con attenzione.

La combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri medicinali contenenti emtricitabina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide o altri analoghi della citidina, come lamivudina (vedere paragrafo 4.5). La combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil non deve essere somministrata contemporaneamente ad adefovir dipivoxil.

Uso con ledipasvir e sofosbuvir, sofosbuvir e velpatasvir o sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir.

La co-somministrazione di tenofovir disoproxil con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o

sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ha dimostrato di aumentare le concentrazioni plasmatiche di tenofovir, specialmente se utilizzato in combinazione con un regime per HIV contenente tenofovir disoproxil e un potenziatore farmacocinetico (ritonavir o cobicistat).

Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil nell'ambito della co-somministrazione con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ed un potenziatore farmacocinetico. Devono essere considerati i potenziali rischi e benefici associati alla somministrazione contemporanea, in particolare nei pazienti ad aumentato rischio di disfunzione renale. I pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir contemporaneamente a tenofovir disoproxil ed un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato devono essere monitorati per reazioni avverse correlate al tenofovir disoproxil.

Co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina:

La co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5)

Tripla terapia nucleosidica

Sono stati segnalati tassi elevati di fallimento virologico ed insorgenza di resistenza in fase precoce in pazienti infetti da HIV-1 quando tenofovir disoproxil è stato associato a lamivudina e abacavir, oltre che a lamivudina e didanosina, assunti una volta al giorno. Tra lamivudina ed emtricitabina vi è una stretta somiglianza strutturale, così come tra la farmacocinetica e la farmacodinamica di questi due agenti. Quindi, gli stessi problemi si possono osservare se la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil è somministrata con un terzo analogo nucleosidico.

Anziani

La combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil non è stata studiata in soggetti di età superiore a 65 anni. Nei soggetti di età superiore a 65 anni, la ridotta funzionalità renale è più probabile, pertanto la somministrazione della combinazione emtricitabina e tenofovir disoproxil alle persone anziane deve essere effettuata con cautela.

Eccipienti

Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "priva di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Poiché questa combinazione contiene emtricitabina e tenofovir disoproxil, qualsiasi interazione che sia stata osservata con i singoli principi attivi può anche verificarsi con la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil. Gli studi d'interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

Le farmacocinetiche allo *steady state* osservate per emtricitabina e tenofovir non risultano modificate dalla somministrazione contemporanea rispetto ai singoli farmaci dosati singolarmente.

Studi *in vitro* e di farmacocinetica clinica hanno dimostrato che il potenziale d'interazioni mediate da CYP450 fra emtricitabina e tenofovir disoproxil ed altri medicinali è basso.

Terapie concomitanti non raccomandate

In quanto medicinale a combinazione fissa, emtricitabina e tenofovir disoproxil non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti emtricitabina o tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide o altri analoghi della citidina, come lamivudina (vedere paragrafo 4.4). La combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil non deve essere somministrata in concomitanza con adefovir dipivoxil.

Didanosina: La co-somministrazione della combinazione emtricitabina e tenofovir disoproxil e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e Tabella 2).

Medicinali escreti per via renale: Dal momento che emtricitabina e tenofovir vengono principalmente eliminati dai reni, la co-somministrazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil con medicinali che riducono la funzionalità renale o competono per la secrezione tubulare attiva (es. cidofovir) può incrementare le concentrazioni sieriche di emtricitabina, tenofovir e/o altri medicinali co-somministrati.

L'uso di emtricitabina e tenofovir disoproxil deve essere evitato in caso di somministrazione concomitante o recente di medicinali nefrotossici. Alcuni esempi includono, ma non si limitano a: aminoglicosidi, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleukina-2 (vedere paragrafo 4.4).

Altre interazioni

Le interazioni tra i componenti della combinazione fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil o i suoi singoli componenti e altri medicinali sono riportate nella seguente Tabella 2 (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."). Quando disponibili, gli intervalli di confidenza al 90% sono riportati tra parentesi.

Tabella 2: Interazioni tra la combinazione fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil o il suo singolo componente/i suoi singoli componenti e altri medicinali

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} con un intervallo di confidenza al 90%, se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con emtricitabina e tenofovir disoproxil (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Inibitori delle proteasi		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 to ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 to ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 to ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	L'aggiustamento della dose non è raccomandato. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, inclusi disordini renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	L'aggiustamento della dose non è raccomandato. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, inclusi disordini renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4)
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	

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)	L'aggiustamento della dose non è raccomandato. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, inclusi disordini renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
NRTIs		
Didanosina/Tenofovir disoproxil	La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina ha comportato un aumento pari al 40-60% dell'esposizione sistemica alla didanosina.	Non è raccomandata la co-somministrazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil e didanosina (vedere paragrafo 4.4). L'aumento dell'esposizione sistemica alla didanosina può aumentare il rischio di reazioni avverse correlate alla didanosina.
Didanosina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	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 una diminuzione significativa della conta di cellule CD4, possibilmente dovuta 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 per il trattamento dell'infezione da HIV-1.
Lamivudina/Tenofovir disoproxil	Lamivudina: AUC: ↓ 3% (da ↓ 8% a ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (da ↓ 44 a ↓ 12) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 4% (da ↓ 15 a ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (da ↓ 96 a ↑ 108) C _{min} : NC	Lamivudina e la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil non devono essere somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.4).
Efavirenz/Tenofovir disoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (da ↓ 7 a ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (da ↓ 9 a ↑ 2) C _{min} : NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di efavirenz.

	<p>Tenofovir: AUC: ↓ 1% (da ↓ 8 a ↑ 6) C_{max}: ↑ 7% (da ↓ 6 a ↑ 22) C_{min}: NC</p>	
ANTI-INFETTIVI		
Agenti antivirali del virus dell'epatite B (HBV)		
Adefovir dipivoxil /Tenofovir disoproxil	<p>Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11% (da ↓ 14 a ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (da ↓ 13 a ↓ 0) C_{min}: NC</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 2% (da ↓ 5 a ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (da ↓ 7 a ↑ 6) C_{min}: NC</p>	Adefovir dipivoxil e la combinazione di emtricitabina e tenofovir non devono essere somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.4).
Agenti antivirali del virus dell'epatite C (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (da ↑ 74 a ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (da ↑ 54 a ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (da ↑ 91 a ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (da ↑ 34 a ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (da ↑ 45 a ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (da ↑ 27 a ↑ 64)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (da ↑ 37 a ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (da ↑ 38 a ↑ 57)</p>	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e atazanavir/ritonavir possono aumentare le reazioni avverse legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir ed un potenziatore farmacocinetico (ad es. cobicistat). L'associazione deve essere usata con cautela e con un monitoraggio renale frequente qualora non siano disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e

(200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (da ↓ 35 a ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (da ↓ 48 a ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (da ↑ 34 a ↑ 63)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (da ↑ 42 a ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (da ↑ 54 a ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (da ↑ 49 a ↑ 70)</p>	<p>darunavir/ritonavir possono aumentare le reazioni avverse legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir ed un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat). L'associazione deve essere usata con cautela e con un monitoraggio renale frequente qualora non siano disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (da ↓ 41 a ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (da ↓ 41 a ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (da ↓ 43 a ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (da ↑ 77 a ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (da ↑ 56 a ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (da ↑ 137 a ↑ 197)</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).</p>

<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (da ↑ 31 a ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (da ↑ 74 a ↑ 110)</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 to ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 to ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 to ↑ 126)</p>	<p>Non è richiesto alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione del tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse associate al tenofovir disoproxil, comprese le disfunzioni renali. La funzione renale deve essere attentamente monitorata (vedere paragrafo 4.4)</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir</p>	<p>Sofosbuvir:</p>	<p>Aumentate concentrazioni</p>

<p>(400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 to ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 to ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 to ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 to ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 to ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 to ↑ 44)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 to ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 to ↑ 48)</p>	<p>plasmatiche di tenofovir risultanti dalla somministrazione contemporanea di tenofovir disoproxil, sofosbuvir / velpatasvir e atazanavir / ritonavir possono aumentare le reazioni avverse correlate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La sicurezza del tenofovir disoproxil quando è stato impiegato con sofosbuvir / velpatasvir e un enhancer farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat) non è stata stabilita.</p> <p>La combinazione deve essere usata con cautela con frequenti controlli renali (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 to ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 to ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 to ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔</p>	<p>Aumentate concentrazioni plasmatiche di tenofovir risultanti dalla somministrazione contemporanea di tenofovir disoproxil, sofosbuvir / velpatasvir e darunavir / ritonavir possono aumentare le reazioni avverse correlate al tenofovir disoproxil, comprese le patologie renali. La sicurezza del tenofovir disoproxil quando è stato impiegato con sofosbuvir / velpatasvir e un enhancer farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat) non è stata stabilita.</p> <p>La combinazione deve essere usata con cautela con frequenti controlli renali (vedere paragrafo 4.4).</p>

	<p>C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 to ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 to ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 to ↑ 59)</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 to ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 to ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 to ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 to ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 to ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>Aumentate concentrazioni plasmatiche di tenofovir risultanti dalla somministrazione contemporanea di tenofovir disoproxil, sofosbuvir / velpatasvir e lopinavir / ritonavir possono aumentare le reazioni avverse correlate al tenofovir disoproxil, comprese le patologie renali. La sicurezza del tenofovir disoproxil quando è stato impiegato con sofosbuvir / velpatasvir e un enhancer farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat) non è stata stabilita.</p> <p>La combinazione deve essere usata con cautela con frequenti controlli renali (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 to ↑ 48)</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione del tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse associate al tenofovir disoproxil, comprese le patologie renali. La funzione renale deve essere attentamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).</p>

	<p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 to ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 to ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 to ↑ 79)</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 to ↑ 67) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 to ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 to ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 to ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 to ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 to ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 to ↑ 143)</p>	<p>Si prevede che la somministrazione concomitante di sofosbuvir / velpatasvir e efavirenz diminuisca le concentrazioni plasmatiche di velpatasvir. La somministrazione contemporanea di sofosbuvir / velpatasvir con regimi contenenti efavirenz non è raccomandata</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine:</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione del tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse associate al tenofovir disoproxil, comprese le patologie renali. La funzione renale deve essere attentamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).</p>

	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 to ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 to ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 to ↑ 92)</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.)³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni avverse legate al tenofovir disoproxil incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat). L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (da ↓ 40 a ↑ 10) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (da ↓ 30 a ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose.</p>

	<p>C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (da ↑ 8 a ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	
Ribavirina/Tenofovir disoproxil	<p>Ribavirin: AUC: ↑ 26% (da ↑ 20 a ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (da ↓ 11 a ↑ 1) C_{min}: NC</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di ribavirina.
Agenti antivirali dell'herpes virus		
Famciclovir/Emtricitabina	<p>Famciclovir: AUC: ↓ 9% (da ↓ 16 a ↓ 1) C_{max}: ↓ 7% (da ↓ 22 a ↑ 11) C_{min}: NC</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↓ 7% (da ↓ 13 a ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (da ↓ 20 a ↑ 1) C_{min}: NC</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di famciclovir.
Antimicobatterici		
Rifampicina/Tenofovir disoproxil	<p>Tenofovir: AUC: ↓ 12% (da ↓ 16 a ↓ 8) C_{max}: ↓ 16% (da ↓ 22 a ↓ 10) C_{min}: ↓ 15% (da ↓ 12 a ↓ 9)</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
CONTRACCETTIVI ORALI		
Norgestimato/Etinil estradiolo/Tenofovir disoproxil	<p>Norgestimato: AUC: ↓ 4% (da ↓ 32 a ↑ 34) C_{max}: ↓ 5% (da ↓ 27 a ↑ 24) C_{min}: NC</p> <p>Etinil estradiolo: AUC: ↓ 4% (da ↓ 9 a ↑ 0) C_{max}: ↓ 6% (da ↓ 13 a ↑ 0) C_{min}: ↓ 2% (da ↓ 9 a ↑ 6)</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di norgestimato/etinil estradiolo.
IMMUNOSOPPRESSORI		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil /Emtricitabina	<p>Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (da ↓ 3 a ↑ 11) C_{max}: ↑ 3% (da ↓ 3 a ↑ 9) C_{min}: NC</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↓ 5% (da ↓ 9 a ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (da ↓ 17 a ↓ 5) C_{min}: NC</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 6% (da ↓ 1 a ↑ 13) C_{max}: ↑ 13% (da ↑ 1 a ↑ 27) C_{min}: NC</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di tacrolimus.

ANALGESICI NARCOTICI		
Metadone/Tenofovir disoproxil	Metadone: AUC: ↑ 5% (da ↓ 2 a ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (da ↓ 3 a ↑ 14) C _{min} : NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di metadone.

NC =non calcolato

N/A= Non applicabile

¹ Dati generati da somministrazione simultanea con ledipasvir/sofosbuvir. Una somministrazione separata (a 12 ore di distanza) ha fornito risultati simili.

² Il principale metabolita circolante di sofosbuvir.

³ Studio condotto con aggiunta di voxilaprevir 100 mg per raggiungere l'esposizione prevista a voxilaprevir nei pazienti con infezione da HCV.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un elevato numero di dati in donne in gravidanza (oltre 1.000 gravidanze esposte) indica che non vi sono malformazioni o tossicità fetale/neonatale associate a emtricitabina e tenofovir disoproxil. Gli studi sugli animali condotti con emtricitabina e tenofovir disoproxil non mostrano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, se necessario, l'uso della combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil durante la gravidanza può essere preso in considerazione.

Allattamento

È stato dimostrato che emtricitabina e tenofovir sono escreti nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di emtricitabina e tenofovir su neonati/lattanti. Pertanto, la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil non deve essere usata durante l'allattamento.

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

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto della combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di 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, i pazienti devono essere informati che sono stati riportati episodi di capogiri durante il trattamento sia con emtricitabina sia con tenofovir disoproxil.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Infezione da HIV-1: In uno studio clinico in aperto, randomizzato negli adulti (GS-01-934, vedere paragrafo 5.1), le reazioni più frequentemente riportate, considerate possibilmente o probabilmente correlate ad emtricitabina e/o tenofovir disoproxil sono state nausea (12%) e diarrea (7%). In questo studio, il profilo di sicurezza di emtricitabina e tenofovir disoproxil è risultato essere coerente a quello precedentemente sperimentato con gli stessi agenti somministrati singolarmente con altri antiretrovirali.

Profilassi pre-esposizione: Non sono state identificate nuove reazioni avverse correlate alla combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil nei due studi randomizzati controllati verso placebo (iPrEx, Partners PrEP) in cui 2.830 adulti non infetti da HIV-1 hanno ricevuto la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil una volta al giorno come profilassi pre-esposizione. I pazienti sono stati seguiti per una mediana, rispettivamente, di 71 settimane e 87 settimane. La reazione avversa più frequentemente segnalata nel gruppo della combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil nello studio iPrEx è stata la cefalea (1%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse nei pazienti infetti da HIV-1 osservate da studi clinici e dall'esperienza post-marketing, considerate perlomeno possibilmente correlate al trattamento con i componenti della combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil, sono di seguito elencate nella Tabella 3, suddivisi per classificazione per organi e sistemi e per frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) o raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabella 3: Tabella delle reazioni avverse associate ai singoli componenti di emtricitabina e tenofovir disoproxil sulla base degli studi clinici e dell'esperienza post-marketing

Frequenza	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>		
Comune:	neutropenia	
Non comune:	anemia ²	
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>		
Comune:	reazioni allergiche	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>		
Molto comune:		ipofosfatemia ¹
Comune:	iperglicemia, ipertrigliceridemia	
Non comune:		ipokaliemia ¹
Raro:		acidosi lattica
<i>Disturbi psichiatrici:</i>		
Comune:	insonnia, sogni anormali	
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>		
Molto comune:	cefalea	capogiro
Comune:	capogiro	cefalea
<i>Patologie gastrointestinali:</i>		
Molto comune:	diarrea, nausea	diarrea, vomito, nausea
Comune:	aumento dell'amilasi inclusa elevata amilasi pancreatica, aumento della lipasi sierica, vomito, dolore addominale, dispepsia	dolori addominale, distensione dell'addome, flatulenza
Non comune:		pancreatite
<i>Patologie epatobiliari:</i>		
Comune:	aumento dell'aspartato aminotransferasi nel siero (AST) e/o aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) nel siero, iperbilirubinaemia	transaminasi aumentate
Raro:		steatosi epatica, epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>		
Molto comune:		eruzione cutanea
Comune:	esantema vescicolo-bollosa, esantema pustoloso, eruzione maculo-papulosa, eruzione cutanea, prurito, orticaria, alterazione del colore della cute (iperpigmentazione) ²	
Non comune:	angioedema ³	
Raro:		angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>		

Molto comune:	creatinchinasi elevata	
Non comune:		rabdomiolisi ¹ , debolezza muscolare ¹
Raro:		osteomalacia (che si è manifestata come dolore osseo e raramente ha contribuito a fratture) ^{1,3} , miopatia ¹
<i>Patologie renali e urinarie:</i>		
Non comune:		creatinina aumentata, proteinuria, tubulopatia renale prossimale inclusa la sindrome di Fanconi
Raro:		insufficienza renale (acuta e cronica), necrosi tubulare acuta, nefrite (inclusa nefrite interstiziale acuta) ³ , diabete insipido nefrogenico
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>		
Molto comune:		astenia
Comune:	dolore, astenia	

¹. Questa reazione avversa può comparire come conseguenza di una tubulopatia renale prossimale. In assenza di tale condizione, non viene considerata correlata a tenofovir disoproxil.

². Nei pazienti pediatrici si sono osservate comunemente anemia e molto comunemente alterazioni del colore cutaneo (aumento della pigmentazione) quando trattati con emtricitabina.

³. Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza post-marketing ma non è stata osservata, per emtricitabina, durante gli studi clinici randomizzati controllati negli adulti o nella popolazione pediatrica HIV o, per tenofovir disoproxil, negli studi clinici randomizzati, controllati o nei programmi di accesso allargato. La frequenza è stata valutata mediante un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti ad emtricitabina durante gli studi clinici randomizzati controllati (n = 1.563) o tenofovir disoproxil durante gli studi clinici randomizzati controllati e i programmi di accesso allargato (n = 7.319).

Descrizione di alcune reazioni avverse

Compromissione renale: Poiché la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil può causare un danno renale, si raccomanda il monitoraggio della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). La tubulopatia renale prossimale si è generalmente risolta o è migliorata in seguito a interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil. In alcuni pazienti affetti da HIV-1, 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 danno 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 funzionalità renale sia incompleto malgrado l'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.4).

Acidosi lattica

Sono stati segnalati casi di acidosi lattica con la somministrazione di tenofovir disoproxil da solo o in combinazione con altri antiretrovirali. I pazienti con fattori predisponenti, come i pazienti con malattia epatica scompensata o pazienti che stanno assumendo medicinali concomitanti noti per indurre l'acidosi lattica, sono a rischio maggiore di sviluppare acidosi lattica grave durante il trattamento con tenofovir disoproxil, inclusi esiti 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).

Popolazione pediatrica

La valutazione delle reazioni avverse correlate a emtricitabina si basa sull'esperienza in tre studi pediatrici (n = 169) in cui pazienti pediatrici infetti da HIV non precedentemente trattati (n = 123) e precedentemente trattati (n = 46), di età compresa tra 4 mesi e 18 anni, sono stati trattati con emtricitabina in associazione con altri agenti antiretrovirali. In aggiunta alle reazioni avverse riportate negli adulti, anemia (9,5%) e alterazione del colorito cutaneo (31,8%) si sono verificate più frequentemente negli studi clinici nei pazienti pediatrici piuttosto che negli adulti (vedere paragrafo 4.8, Tabella delle reazioni avverse).

La valutazione delle reazioni avverse correlate a tenofovir disoproxil si basa su due studi clinici randomizzati (studi GS-US-104-0321 e GSUS-104-0352) in 184 pazienti pediatrici infetti da HIV-1 (di età compresa tra 2 e 18 anni) sottoposti a trattamento con tenofovir disoproxil (n = 93) o placebo/farmaco attivo di confronto (n = 91) in associazione con altri agenti antiretrovirali per 48 settimane (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse osservate nei pazienti pediatrici sottoposti a trattamento con tenofovir disoproxil sono state coerenti con quelle osservate negli studi clinici di tenofovir disoproxil negli adulti (vedere paragrafo 4.8, Tabella delle reazioni avverse e 5.1).

Sono state segnalate riduzioni nella BMD nei pazienti pediatrici. Negli adolescenti infetti da HIV-1 (di età compresa tra 12 e 18 anni), gli Z-score della BMD osservati nei soggetti trattati con tenofovir disoproxil sono risultati inferiori a quelli osservati nei soggetti trattati con placebo. Nei bambini infetti da HIV-1 (di età compresa tra 2 e 15 anni), gli Z-score della BMD osservati nei soggetti passati a tenofovir disoproxil sono risultati inferiori a quelli osservati nei soggetti rimasti nel loro regime a base di stavudina o zidovudina (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nello studio GS-US-104-0352, 89 pazienti pediatrici infetti da HIV-1 con un'età mediana di 7 anni (intervallo da 2 a 15 anni) sono stati esposti a tenofovir disoproxil per un periodo mediano di 331 settimane. Otto degli 89 pazienti (9,0%) hanno interrotto il farmaco in studio a causa di eventi avversi renali. Cinque soggetti (5,6%) hanno avuto risultati delle analisi di laboratorio clinicamente coerenti con una tubulopatia renale prossimale, 4 dei quali hanno interrotto la terapia con tenofovir disoproxil. In sette pazienti si sono riscontrati valori stimati di velocità di filtrazione glomerulare (GFR) tra 70 e 90 mL/min/1,73 m². Tra questi, due pazienti hanno manifestato un declino clinicamente significativo nella GFR stimata durante la terapia, migliorato dopo la sospensione di tenofovir disoproxil.

Altre popolazioni speciali

Soggetti con danno renale: Dal momento che tenofovir disoproxil può causare tossicità renale, si raccomanda il monitoraggio stretto della funzionalità renale negli adulti con danno renale trattati con la combinazione emtricitabina e tenofovir disoproxil (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2). L'uso di Emtricitabina e Tenofovir disoproxil Teva non è raccomandato in pazienti pediatrici con danno renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Pazienti co-infetti HIV/HBV o HCV: nello studio GS-01-934, il profilo delle reazioni avverse di emtricitabina e tenofovir disoproxil in un numero limitato di pazienti infetti da HIV e co-infetti con HBV (n=13) o HCV (n=26) è risultato simile a quello osservato in pazienti infetti da HIV senza co-infezione con HBV. Tuttavia, come prevedibile in questa popolazione di pazienti, l'innalzamento di AST e ALT si è verificato più frequentemente che nella popolazione generale infetta da HIV.

Esacerbazioni dell'epatite dopo interruzione del trattamento: Nei pazienti infetti con HBV, dopo interruzione del trattamento sono comparse evidenze cliniche e di laboratorio di esacerbazioni dell'epatite (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 all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

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

Fino al 30% della dose di emtricitabina, e approssimativamente fino al 10% della dose di tenofovir, possono essere eliminate per emodialisi. Non è noto se emtricitabina possa essere eliminata per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico; antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, associazioni. Codice ATC: J05AR03

Meccanismo d'azione

Emtricitabina è un analogo sintetico nucleosidico della citidina. Tenofovir disoproxil viene convertito *in vivo* in tenofovir, che è un analogo nucleosidico monofosfato (nucleotide) dell'adenosina monofosfato. Sia emtricitabina che tenofovir hanno un'attività specifica nei confronti del virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1 e HIV-2) e del virus dell'epatite B.

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 trascrittasi 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 vi è stata evidenza di tossicità per i mitocondri né *in vitro* né *in vivo*.

Attività antivirale *in vitro*

Con l'associazione di emtricitabina e tenofovir è stata osservata *in vitro* un'attività antivirale sinergica. Negli studi di associazione con inibitori della proteasi e con analoghi nucleosidici e non-nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa dell'HIV, sono stati osservati effetti sinergici addizionali.

Resistenza

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

HIV-1 che presentano 3 o più mutazioni associate ad analoghi della timidina (TAMs), che includono sia le

mutazioni M41L o L210W della trascrittasi inversa, hanno dimostrato ridotta suscettibilità al tenofovir disoproxil.

In vivo – trattamento dell’HIV: In uno studio clinico randomizzato, in aperto (GS-01-934) in pazienti mai trattati con antiretrovirali, l’analisi genotipica è stata effettuata su campioni di HIV-1 plasmatico isolati da tutti i pazienti con HIV RNA confermato >400 copie/mL alla 48a, 96a o 144a settimana o al momento dell’interruzione prematura del trattamento. A partire dalla 144a settimana:

- La mutazione M184I si è sviluppata in 2 dei 19 (10,5%) ceppi analizzati isolati da pazienti nel gruppo trattato con emtricitabina/tenofovir disoproxil/efavirenz e in 10 dei 29 (34,5%) ceppi analizzati isolati dal gruppo trattato con lamivudina/zidovudina/efavirenz ($p < 0,05$, test *Fisher Exact* di confronto del gruppo trattato con emtricitabina+tenofovir disoproxil con il gruppo trattato con lamivudina/zidovudina tra tutti i pazienti).
- Nessun virus analizzato 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%) pazienti del gruppo trattato con emtricitabina/tenofovir disoproxil/efavirenz e nel virus di 21 su 29 (72%) pazienti del gruppo di confronto.

In vivo – profilassi pre-esposizione: Sono stati analizzati campioni di plasma provenienti da 2 studi clinici su soggetti non infetti da HIV-1, iPrEx e Partners PrEP, per 4 varianti di HIV-1 che esprimono sostituzioni di aminoacidi (ad es. K65R, K70E, M184V e M184I) che potenzialmente conferiscono resistenza a tenofovir o emtricitabina. Nello studio clinico iPrEx, non sono state identificate varianti dell’HIV-1 con mutazioni K65R, K70E, M184V o M184I al momento della sierconversione dei soggetti che sono stati infettati dall’HIV-1 dopo l’arruolamento nello studio. In 3 dei 10 soggetti che hanno presentato un’infezione acuta da HIV al momento dell’arruolamento nello studio, sono state identificate le mutazioni M184I e M184V nell’HIV di 2 soggetti su 2 nel gruppo trattato con la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil e in 1 soggetto su 8 nel gruppo placebo.

Nello studio clinico Partners PrEP, non sono state identificate varianti di HIV-1 con mutazioni K65R, K70E, M184V o M184I al momento della sierconversione dei soggetti che sono stati infettati da HIV-1 durante lo studio. In 2 soggetti su 14 con infezione da HIV acuta al momento dell’arruolamento nello studio sono state identificate mutazioni, la K65R nell’HIV di 1 su 5 soggetti nel gruppo trattato tenofovir disoproxil 245 mg, mentre la M184V (associata alla resistenza a emtricitabina) nell’HIV di 1 su 3 soggetti nel gruppo trattato con la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil.

Dati clinici

Trattamento dell’infezione da HIV-1: In uno studio clinico in aperto, randomizzato (GS-01-934), i pazienti adulti infetti con HIV-1 non precedentemente trattati con antiretrovirali sono stati trattati o con un regime “una volta al giorno” costituito da emtricitabina, tenofovir disoproxil ed efavirenz ($n=255$) o con un’associazione a dose fissa composta da lamivudina e zidovudina somministrata due volte al giorno ed efavirenz una volta al giorno ($n=254$). I pazienti del gruppo trattato con emtricitabina e tenofovir disoproxil hanno assunto l’associazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil ed efavirenz dalla 96a alla 144a settimana. Al basale, i gruppi randomizzati avevano una mediana simile sia per HIV-1 RNA plasmatico (5,02 e 5,00 \log_{10} copie/mL) che per la conta CD4 (233 e 241 cellule/mm³). L’obiettivo primario di efficacia per questo studio era il raggiungimento e il mantenimento di concentrazioni validate di HIV-1 RNA < 400 copie/mL oltre la 48a settimana. Secondariamente, le analisi di efficacia dopo la 144a settimana includevano la percentuale di pazienti con concentrazioni di HIV-1 RNA < 400 o < 50 copie/mL, e variazioni rispetto al basale nella conta delle cellule CD4.

Come riportato in Tabella 4, i dati relativi all’obiettivo primario alla 48a settimana hanno dimostrato che l’associazione di emtricitabina, tenofovir disoproxil ed efavirenz aveva un’efficacia antivirale superiore se confrontata con l’associazione a dose fissa di lamivudina e zidovudina con efavirenz. Nella Tabella 4 sono riportati anche i dati relativi all’obiettivo secondario alla 144a settimana.

Tabella 4: Dati di efficacia alla 48^a e 144^a settimana dello studio GS-01-934 in cui emtricitabina, tenofovir disoproxil ed efavirenz sono stati somministrati a pazienti infetti da HIV-1 non precedentemente trattati con antiretrovirali

	GS-01-934 Trattamento per 48 settimane		GS-01-934 Trattamento per 144 settimane	
	Emtricitabina+ tenofovir disoproxil +efavirenz	Lamivudina+ zidovudina+efavirenz	Emtricitabina+ tenofovir disoproxil +efavirenz*	Lamivudina+ zidovudina+ efavirenz
HIV-1 RNA < 400 copie/mL (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p-value	0,002**		0,004**	
differenza % (95%CI)	11% (da 4% a 19%)		13% (da 4% a 22%)	
HIV-1 RNA < 50 copie/mL (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p-value	0,021**		0,082**	
differenza % (95%CI)	9% (da 2% a 17%)		8% (da -1% a 17%)	
Variazione media dal basale della conta di cellule CD4 (cellule/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p-value	0,002 ^a		0,089 ^a	
Differenza (95%CI)	32 (da 9 a 55)		41 (da 4 a 79)	

* I pazienti in trattamento con emtricitabina, tenofovir disoproxil ed efavirenz hanno ricevuto l'associazione emtricitabina e tenofovir disoproxil più efavirenz dalla 96a alla 144a settimana.

** Il p-value per la conta al basale delle cellule CD4 si basa sul test stratificato Cochran-Mantel-Haenszel

TLOVR = Time to Loss of Virologic Response

a: Test Van Elteren

In uno studio clinico randomizzato (M02-418), 190 adulti non pretrattati sono stati trattati una volta al giorno con emtricitabina e tenofovir disoproxil in associazione con lopinavir/ritonavir somministrati una o due volte al giorno. A 48 settimane, rispettivamente il 70% e il 64% dei pazienti hanno mostrato HIV-1 RNA < 50 copie/mL con i regimi di lopinavir/ritonavir una o due volte al giorno. Le variazioni medie nella conta dei CD4 dal basale sono state +185 cellule/mm³ e +196 cellule/mm³ rispettivamente.

La limitata esperienza in pazienti co-infetti con HIV e HBV suggerisce che il trattamento con emtricitabina o tenofovir disoproxil nella terapia antiretrovirale di associazione per controllare l'infezione da HIV provoca una riduzione in HBV DNA (riduzioni di 3 log₁₀ o da 4 a 5 log₁₀, rispettivamente) (vedere paragrafo 4.4).

Profilassi pre-esposizione: Lo studio iPrEx (CO-US-104-0288) ha valutato la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil o placebo in 2.499 uomini (o donne transessuali) non infetti da HIV-1 che avevano rapporti sessuali con uomini considerati ad alto rischio di infezione da HIV. I soggetti sono stati seguiti per 4.237 persone-anni. Le caratteristiche basali sono riassunte nella Tabella 5.

Tabella 5: Popolazione dello studio CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo (n = 1248)	Combinazione di emtricitabina e tenofovir (n = 1251)
--	--------------------	------------------------------------------------------

Età (anni), media (DS)	27 (8.5)	27 (8.6)
Etnia, N (%)		
Nera/Afroamericana	97 (8)	117 (9)
Bianca	208 (17)	223 (18)
Mista/Altra	878 (70)	849 (68)
Asiatica	65 (5)	62 (5)
Etnia ispanica/latina, N (%)	906 (73)	900 (72)
Fattori di rischio sessuale allo screening		
Numero di partner 12 settimane precedenti, media (DS)	18 (43)	18 (35)
URAI 12 settimane precedenti, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI con partner HIV+ (o stato sconosciuto) 6 mesi precedenti, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Coinvolgimento in sesso transazionale ultimi 6 mesi, N (%)	510 (41)	517 (41)
Partner HIV+ noto ultimi 6 mesi, N (%)	32 (3)	23 (2)
Sieroreattività alla sifilide, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Infezione da virus dell'herpes simplex umano di tipo 2, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Esterasi leucocitaria urinaria positiva, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = rapporto anale ricettivo non protetto

L'incidenza della sieroconversione dell'HIV in generale e nel sottogruppo che riferiva rapporti anali ricettivi non protetti sono illustrati nella Tabella 6. L'efficacia è strettamente correlata all'aderenza, valutata mediante identificazione di livelli plasmatici o intracellulari di farmaco in uno studio caso-controllo (Tabella 7).

Tabella 6: Efficacia nello studio CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo	Combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil	Valore P^{a, b}
Analisi mITT			
Sieroconversioni / N	83 / 1217	48 / 1224	<u>0.002</u>
Riduzione del rischio relative (95% CI) ^b	42% (18%, 60%)		
URAI nelle 12 settimane precedenti lo screening, analisi mITT			
Sieroconversioni / N	72 / 753	34 / 732	<u>0.0349</u>
Riduzione del rischio relativo (95% CI) ^b	52% (28%, 68%)		

^a Valori p ottenuti con test dei ranghi logaritmici. I valori p per URAI si riferiscono all'ipotesi nulla che l'efficacia differisca tra i diversi sottogruppi (URAI, non URAI).

^b Riduzione del rischio relativo calcolata per mITT in base alla sieroconversione avvenuta dopo il basale, fino alla prima visita post-trattamento (circa 1 mese dopo l'ultima somministrazione del farmaco in studio).

Tabella 7: Efficacia e aderenza al trattamento nello studio CO-US-104-0288 (iPrEx, analisi accoppiata caso-controllo)

Coorte	Farmaco rilevato	Farmaco non rilevato	Riduzione del rischio (95% CI a 2 code) ^a
Soggetti HIV positivi	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Soggetti di controllo HIV negative accoppiati	63 (44%)	81 (56%)	==

^a Riduzione del rischio relativo calcolata sulla sieroconversione post-basale dal periodo di trattamento in

doppio cieco fino al periodo di follow-up di 8 settimane. Solo i campioni di soggetti randomizzati alla combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil sono stati valutati per livelli rilevabili di tenofovir disoproxil DP plasmatico o intracellulare.

Lo studio clinico Partners PrEP (CO-US-104-0380) ha valutato la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil 245 mg o placebo in 4.758 soggetti non infetti da HIV provenienti da Kenia e Uganda che facevano parte di coppie eterosessuali sierodiscordanti. I soggetti sono stati seguiti per 7.830 anni-persona. Le caratteristiche basali sono riassunte nella Tabella 8.

Tabella 8: Popolazione dello studio CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo (n = 1584)	Tenofovir disoproxil 245 mg (come fosfato) (n = 1584)	Combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil (n = 1579)
Età (anni), mediana (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Sesso, N (%)			
Maschile	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Femminile	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Caratteristiche chiave della coppia , N (%) o mediana (Q1, Q3)			
Sposato/a con partner dello studio	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Anni di convivenza con partner dello studio	7.1 (3.0, 14.0)	7.0 (3.0, 13.5)	7.1 (3.0, 14.0)
Anni di conoscenza dello stato discordante	0.4 (0.1, 2.0)	0.5 (0.1, 2.0)	0.4 (0.1, 2.0)

L'incidenza di sieroconversione dell'HIV è illustrata nella Tabella 9. Il tasso di sieroconversione dell'HIV-1 nei maschi era di 0,24/100 persone-anni di esposizione alla combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil e il tasso di sieroconversione dell'HIV-1 nelle femmine era di 0,95/100 persone-anni di esposizione alla combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil. L'efficacia era strettamente correlata all'aderenza al trattamento, come valutato dall'identificazione di livelli plasmatici o intracellulari di farmaco, ed era maggiore tra i partecipanti al sottostudio che avevano ricevuto consigli attivi sull'aderenza al trattamento, come illustrato nella Tabella 10.

Tabella 9: Efficacia nello studio CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo	Tenofovir disoproxil 245 mg (come fosfato)	La combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil
Sieroconversioni / Na^a	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Incidenza per 100 anni- persona (95% CI)	1.99 (1.49, 2.62)	0.65 (0.38, 1.05)	0.50 (0.27, 0.85)
Riduzione del rischio relativo (95% CI)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

^aRiduzione del rischio relativo misurato per la coorte mITT in base alla sieroconversione post-basale. I confronti per i gruppi attivi di studio sono effettuati rispetto a placebo.

Table 10: Efficacia e aderenza al trattamento nello studio CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Quantificazione farmaco in studio	Numero con tenofovir rilevato / campioni totali (%)		Stima del rischio per la protezione da HIV-1: Rilevazione vs nessuna rilevazione di tenofovir	
	Caso	Coorte	Riduzione del rischio relative	Valore p

			(95% CI)	
Gruppo FTC/ tenofovir disoproxil ^a	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0.002
Gruppo tenofovir disoproxil ^a	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0.001
	Partecipanti al sottostudio di aderenza^b			
Sottostudio di aderenza al trattamento	Placebo	Tenofovir disoproxil 245 mg (come fosfato)+la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil	Riduzione del rischio relative (95% CI)	Valore p
Sieroconversioni / N ^b	14 / 404 (3.5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0.001

^a “Caso” = sieroconversione dell’HIV; “Coorte” = 100 soggetti selezionati casualmente per ciascun gruppo (tenofovir disoproxil 245 mg e la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil). Sono stati valutati per livelli plasmatici rilevabili di tenofovir solo i campioni di Caso o Coorte di soggetti randomizzati a tenofovir disoproxil 245 mg o la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil.

^b I partecipanti al sottostudio sono stati sottoposti a un monitoraggio attivo dell’aderenza al trattamento, ad es. visite domiciliari non annunciate e conteggio delle pillole e consigli per migliorare la compliance al farmaco in studio.

Popolazione pediatrica

Non vi sono studi clinici condotti con la combinazione emtricitabina e tenofovir disoproxil nella popolazione pediatrica.

L’efficacia clinica e la sicurezza della combinazione emtricitabina e tenofovir disoproxil sono state stabilite sulla base di studi condotti con emtricitabina e tenofovir disoproxil somministrati separatamente.

Studi con emtricitabina

In neonati e bambini di età superiore a 4 mesi, la maggioranza dei pazienti che assumevano emtricitabina ha ottenuto o mantenuto una completa soppressione dell’HIV-1 RNA plasmatico fino a 48 settimane (l’89% ha ottenuto ≤ 400 copie/mL e il 77% ha ottenuto ≤ 50 copie/mL).

Studi con tenofovir disoproxil

Nello studio GS-US-104-0321, 87 pazienti infetti da HIV-1 precedentemente trattati, di età compresa tra i 12 e i 18 anni, sono stati trattati con tenofovir disoproxil (n = 45) o placebo (n = 42) in associazione con un regime di base ottimizzato (OBR) per 48 settimane. A causa dei limiti dello studio, non sono stati dimostrati i benefici di tenofovir disoproxil rispetto al placebo in base ai livelli plasmatici di HIV-1 RNA alla settimana 24.

Tuttavia, in base all’extrapolazione dei dati relativi agli adulti e sui dati farmacocinetici comparativi, è atteso un beneficio per la popolazione adolescente (vedere paragrafo 5.2).

In pazienti sottoposti a trattamento con tenofovir disoproxil o placebo, al basale lo Z-score medio della BMD della colonna vertebrale lombare è stato rispettivamente -1,004 e -0,809, mentre lo Z-score medio della BMD corporea totale è stato rispettivamente -0,866 e -0,584. Le variazioni medie alla settimana 48 (fine della fase in doppio cieco), per i gruppi trattati con tenofovir disoproxil e placebo, sono state rispettivamente -0,215 e -0,165 nello Z-score della BMD della colonna vertebrale lombare, e -0,254 e -0,179 nello Z-score della BMD corporea totale. Il tasso medio di aumento della BMD è stato minore nel gruppo trattato con tenofovir disoproxil rispetto a quello trattato con placebo. Alla settimana 48, sei adolescenti nel gruppo tenofovir disoproxil e un adolescente nel gruppo placebo hanno avuto una significativa diminuzione della BMD della colonna vertebrale lombare (definita come diminuzione > 4%). Tra i 28 pazienti sottoposti a trattamento per 96 settimane con tenofovir disoproxil, gli Z-score della BMD sono diminuiti di -0,341 per la colonna vertebrale lombare e -0,458 per l’area corporea totale.

Nello studio GS-US-104-0352, 97 pazienti precedentemente trattati di età compresa tra 2 e 12 anni con soppressione virologica stabile in regimi contenenti stavudina o zidovudina sono stati randomizzati per sostituire stavudina o zidovudina con tenofovir disoproxil (n = 48) o continuare con il loro regime originale (n = 49) per 48 settimane. Alla settimana 48, l'83% dei pazienti nel gruppo trattato con tenofovir disoproxil e il 92% dei pazienti nel gruppo trattato con stavudina o zidovudina aveva concentrazioni di HIV-1 RNA < 400 copie/mL. La differenza nella percentuale dei pazienti che hanno mantenuto un valore < 400 copie/mL alla settimana 48 è stata influenzata principalmente dal maggior numero di sospensioni nel gruppo trattato con tenofovir disoproxil. Quando i dati mancanti sono stati esclusi, il 91% dei pazienti nel gruppo trattato con tenofovir disoproxil e il 94% dei pazienti nel gruppo trattato con stavudina o zidovudina aveva concentrazioni di HIV-1 RNA < 400 copie/mL alla settimana 48.

Sono state riportate riduzioni nella BMD nei pazienti pediatrici. Nei pazienti sottoposti a trattamento con tenofovir disoproxil oppure stavudina o zidovudina, al basale lo Z-score medio della BMD della colonna vertebrale lombare è stato rispettivamente -1,034 e -0,498 e -0,471 e -0,386 nello Z-score della BMD corporea totale. Per i gruppi trattati con tenofovir disoproxil e stavudina o zidovudina, le variazioni medie alla settimana 48 (termine della fase randomizzata) sono risultate essere rispettivamente 0,032 e 0,087 nello Z-score della BMD della colonna vertebrale lombare, e -0,184 e -0,027 nello Z-score della BMD corporea totale. Il tasso medio di incremento osseo della colonna vertebrale lombare alla settimana 48 è stato simile tra il gruppo trattato con tenofovir disoproxil e il gruppo trattato con stavudina o zidovudina. L'incremento osseo corporeo totale è risultato inferiore nel gruppo trattato con tenofovir disoproxil rispetto a quello nel gruppo trattato con stavudina o zidovudina. Un soggetto trattato con tenofovir disoproxil e nessun soggetto trattato con stavudina o zidovudina hanno manifestato una diminuzione significativa (> 4%) della BMD della colonna vertebrale lombare alla settimana 48. Gli Z-score della BMD sono diminuiti di -0,012 per la colonna vertebrale lombare e di -0,338 per l'area corporea totale nei 64 soggetti trattati con tenofovir disoproxil per 96 settimane. Gli Z-score della BMD non sono stati corretti per altezza e peso.

Nello studio GS-US-104-0352, 8 degli 89 pazienti pediatrici (9,0%) esposti a tenofovir disoproxil hanno interrotto il farmaco in studio a causa di eventi avversi renali. Cinque soggetti (5,6%) hanno avuto risultati delle analisi di laboratorio clinicamente coerenti con una tubulopatia renale prossimale, 4 dei quali hanno interrotto la terapia con tenofovir disoproxil (esposizione mediana a tenofovir disoproxil: 331 settimane).

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil non sono state stabilite nei bambini al di sotto di 12 anni di età nel trattamento dell'infezione da HIV-1. L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con il prodotto di riferimento contenente emtricitabina e tenofovir disoproxil in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e per la profilassi pre-esposizione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La bioequivalenza di una compressa rivestita con film dell'associazione emtricitabina e tenofovir disoproxil con una capsula rigida di emtricitabina 200 mg e una compressa rivestita con film di tenofovir disoproxil 245 mg è stata valutata dopo somministrazione in dose singola in soggetti sani a digiuno. In seguito alla somministrazione orale dell'associazione emtricitabina e tenofovir disoproxil in soggetti sani, emtricitabina e tenofovir disoproxil sono rapidamente assorbiti e tenofovir disoproxil viene convertito in tenofovir. Le concentrazioni massime di emtricitabina e tenofovir si osservano nel siero entro 0,5-3,0 ore dall'assunzione a digiuno. La somministrazione dell'associazione emtricitabina e tenofovir disoproxil con il cibo induce un ritardo di approssimativamente tre quarti d'ora nel raggiungere la concentrazione massima di tenofovir e un aumento dell'AUC e C_{max} di tenofovir rispettivamente di circa il 35% e 15%, quando somministrati con un pasto ricco di grassi o leggero, rispetto alla somministrazione a digiuno. Per ottimizzare l'assorbimento di tenofovir, si raccomanda di assumere emtricitabina e tenofovir disoproxil con il cibo.

Distribuzione

In seguito a somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione di emtricitabina e tenofovir è stato stimato in circa 1,4 L/kg e 800 mL/kg rispettivamente. In seguito alla somministrazione orale di

emtricitabina e di tenofovir disoproxil, emtricitabina e tenofovir vengono ampiamente distribuiti nel corpo. *In vitro*, il legame di emtricitabina alle proteine plasmatiche umane è stato < 4% ed indipendente dalla concentrazione nel range da 0,02 a 200 µg/mL. Nel range di concentrazione di tenofovir da 0,01 a 25 µg/mL, il legame *in vitro* di tenofovir alle proteine di plasma o siero era rispettivamente inferiore a 0,7 e 7,2%.

Biotrasformazione

Vi è un metabolismo limitato di emtricitabina. La biotrasformazione di emtricitabina include l'ossidazione del gruppo tiolico per formare diastereoisomeri 3'-solfossido (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 CYP450. Né emtricitabina né tenofovir inibiscono *in vitro* il metabolismo dei farmaci mediato da una delle principali isoforme umane CYP450 coinvolte nella biotrasformazione dei farmaci. Inoltre, emtricitabina non inibisce la uridin-5'-difosfoglucuroniltransferasi, enzima responsabile della glucuronidazione.

Eliminazione

Emtricitabina viene escreta principalmente dai reni, con recupero completo della dose nelle urine (circa 86%) e nelle feci (circa 14%). Il 13% 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 a somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di emtricitabina è di circa 10 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 immodificata nell'urina in seguito a somministrazione endovenosa. La clearance apparente di tenofovir si attesta, in media, attorno a circa 307 mL/min. La clearance renale è stata valutata attorno a 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. In seguito a somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di tenofovir è risultata di circa 12-18 ore.

Anziani

Non sono stati condotti studi farmacocinetici con emtricitabina e tenofovir su anziani (di età superiore a 65 anni).

Sesso

La farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir è simile negli uomini e nelle donne.

Etnia

Non sono state identificate, per emtricitabina, differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative all'etnia. Non è stata studiata in modo specifico la farmacocinetica di tenofovir nei vari gruppi etnici.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi farmacocinetici con la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil in bambini e adolescenti (di età inferiore a 18 anni). La farmacocinetica allo stato stazionario di tenofovir è stata valutata in 8 pazienti adolescenti infetti da HIV-1 (di età compresa tra 12 e 18 anni) con peso corporeo ≥ 35 kg e in 23 bambini infetti da HIV-1 di età compresa tra 2 e 12 anni. L'esposizione a tenofovir raggiunta in questi pazienti pediatrici che ricevevano dosi giornaliere di tenofovir disoproxil 245 mg o 6,5 mg/kg di peso corporeo di tenofovir disoproxil fino a una dose massima di 245 mg, era simile a quella raggiunta negli adulti che ricevevano una volta al giorno tenofovir disoproxil 245 mg. Non sono stati condotti studi farmacocinetici con tenofovir disoproxil in bambini di età inferiore a 2 anni. In generale, la farmacocinetica di emtricitabina nei neonati, nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 4 mesi e 18 anni) è simile a quella osservata negli adulti.

Danno renale

Sono disponibili pochi dati di farmacocinetica per emtricitabina e tenofovir dopo co-somministrazione in formulazioni separate o come associazione emtricitabina e tenofovir disoproxil in pazienti con danno renale. I parametri farmacocinetici sono stati principalmente determinati in seguito alla somministrazione di una singola dose di emtricitabina 200 mg o tenofovir disoproxil 245 mg a pazienti non infetti da HIV con vari

gradi di danno renale. Il grado di danno renale è stato definito in base alla clearance della creatinina (CrCl) (funzionalità renale normale quando CrCl > 80 mL/min; lieve compromissione con CrCl = 50-79 mL/min; danno moderato con CrCl = 30-49 mL/min e danno grave con CrCl = 10-29 mL/min).

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

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

L'aumentato intervallo di dose per l'associazione emtricitabina e tenofovir disoproxil in pazienti con danno renale moderato dovrebbe produrre concentrazioni di picco maggiori e una più bassa C_{min} rispetto a pazienti con funzionalità renale normale.

Nei soggetti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) che richiedono emodialisi, l'esposizione al farmaco tra le dialisi aumenta sostanzialmente a 53 (19%) µg•h/mL per emtricitabina nelle 72 ore, e a 42.857 (29%) ng•h/mL per tenofovir nelle 48 ore.

È stato condotto un piccolo studio clinico per valutare la sicurezza, l'attività antivirale e la farmacocinetica di tenofovir disoproxil in associazione con emtricitabina in pazienti infetti da HIV con danno renale. Un sottogruppo di pazienti con clearance della creatinina al basale tra 50 e 60 mL/min, in trattamento con una dose unica giornaliera, ha mostrato un'esposizione a tenofovir da 2 a 4 volte più elevata e un peggioramento della funzionalità renale.

La farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir nei pazienti pediatrici con danno renale non è stata studiata. Non sono disponibili dati per poter definire una raccomandazione di dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

La farmacocinetica dell'associazione emtricitabina e tenofovir disoproxil non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica.

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

È stata somministrata una dose unica di 245 mg di tenofovir disoproxil a pazienti non infetti da HIV con vari gradi di compromissione epatica, come definiti dalla classificazione di Child-Pugh-Turcotte (CPT). La farmacocinetica di tenofovir non è risultata sostanzialmente modificata nei soggetti con compromissione epatica, suggerendo che non è necessario un aggiustamento del dosaggio in questi soggetti. La media (%CV) dei valori di C_{max} e AUC_{0-∞} di tenofovir è stata rispettivamente di 223 (34,8%) ng/mL e 2.050 (50,8%) ng•h/mL nei soggetti normali, in confronto ai 289 (46,0%) ng/mL e 2.310 (43,5%) ng•h/mL nei soggetti con moderata compromissione epatica ed a 305 (24,8%) ng/mL e 2.740 (44,0%) ng•h/mL nei soggetti con grave compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tenofovir disoproxil: gli studi preclinici di sicurezza farmacologica 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 rilevanti per l'uomo.

Gli studi di tossicità sulla 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 tossiche per le madri.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Mannitolo

Cellulosa microcristallina (E460)

Idrossipropilcellulosa- basso grado di sostituzione (E463)

Ipromellosa (E464)

Sodio stearil fumarato

Rivestimento:

Alcol polivinilico - Parte idrolizzata (E1203)

Diossido di titanio (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talco (E553b)

Indigo carmine lacca di alluminio (E132)

Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister: 2 anni

Flacone HDPE: 2 anni

Stabilità in uso

Flacone HDPE

Il prodotto è risultato stabile dopo 30 giorni dalla prima apertura del flacone.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister: non conservare a temperatura superiore a 30 °C. Conservare nel blister originale per proteggere dall'umidità.

Flacone: Conservare nel flacone originale per proteggere dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister

OPA / Alu / PVC - blister in alluminio

OPA / Alu / PE + essiccante - Alu / blister PE

Confezione da 30, 30 (30 x 1) e 90 compresse rivestite con film

Flacone in HDPE con chiusura a prova di bambino

Flacone da 100 ml a parete spessa in HDPE di colore bianco opaco, chiuso con tappo in polipropilene (PP) da 38 mm e provvisto di contenitore con 3 g di essiccante.

Flacone da 100 ml a parete spessa in HDPE di colore bianco opaco, chiuso con tappo in polipropilene (PP) da 38 mm e provvisto di contenitore con 4 g di setacci molecolari.

Confezione da 30 e 90 (3x30) compresse rivestite con film.

È probabile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 – 20123 Milano

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

044373013 - " 200mg+245mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Al

044373025 - " 200mg+245mg Compresse Rivestite Con Film " 30x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Al

044373037 - " 200mg+245mg Compresse Rivestite Con Film " 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc-Al

044373049- "200mg+245mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse In Blister

Opa/Al/Pe+disseccante-Al/Pe

044373052- "200mg+245mg Compresse Rivestite Con Film " 30x1 Compresse In Blister

Opa/Al/Pe+disseccante-Al/Pe

044373064- "200mg+245mg Compresse Rivestite Con Film " 90 Compresse In Blister

Opa/Al/Pe+disseccante-Al/Pe

044373076 - " 200mg+245mg Compresse Rivestite Con Film " 30 Compresse In Flacone Hdpe

044373088 - " 200mg+245mg Compresse Rivestite Con Film " 30x3 Compresse In Flacone Hdpe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06/06/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO