

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di efavirenz, 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (equivalente a 300,6 mg di tenofovir disoproxil succinato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film rosa, a forma di capsula, lisce su entrambi i lati, di dimensioni 11 mm x 22 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

Non sono disponibili dati che supportino l'uso di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil e altri medicinali antiretrovirali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Adulti

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

Se il paziente dimentica una dose di Padviram entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Padviram al più presto e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di Padviram per oltre 12 ore ed è quasi l'ora della dose successiva, non deve assumere la dose dimenticata e proseguire semplicemente con lo schema di dosaggio abituale.

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

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

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

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

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

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Danno renale

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

Compromissione epatica

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

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil nei bambini al di sotto di 18 anni di età non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Co-somministrazione con altri medicinali

In quanto medicinale a combinazione fissa, Padviram non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti gli stessi principi attivi, emtricitabina o tenofovir disoproxil.

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

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

La co-somministrazione di Padviram e sofosbuvir/velpatasvir non è raccomandata poiché ci si aspetta una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di velpatasvir a seguito della co-somministrazione con efavirenz il cui risultato è un ridotto effetto terapeutico di sofosbuvir/velpatasvir (vedere paragrafo 4.5)

Non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia della combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil e altri medicinali antiretrovirali.

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

Passaggio da un regime antiretrovirale contenente PI

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

Infezioni opportunistiche

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

Trasmissione dell'HIV

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

Effetti del cibo

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

Malattia epatica

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

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

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

Eventi epatici

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

Pazienti con HIV e co-infezione con virus dell'epatite B (HBV) o C (HCV)

I pazienti con epatite cronica B o C sottoposti a trattamento con CART presentano un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali.

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

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

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

Sintomi psichiatrici

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

Sintomi a carico del sistema nervoso

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

Crisi convulsive

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

Danno renale

Padviram non è raccomandato in pazienti con moderato o grave danno renale (clearance della creatinina < 50 ml/min). Un adattamento della dose di emtricitabina e tenofovir disoproxil è richiesto in pazienti con danno renale moderato o grave, adattamento che non può essere ottenuto con le compresse della combinazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). L'uso di questo medicinale deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici. Se l'uso concomitante di Padviram

e di agenti nefrotossici (ad es. aminoglicosidi, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir, interleukina-2) è inevitabile, la funzionalità renale deve essere monitorata settimanalmente (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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

Effetti sulle ossa

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

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

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

Reazioni cutanee

In associazione ai singoli componenti della combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil, sono state segnalate eruzioni cutanee da lievi a moderati. Le eruzioni cutanee associate ai componenti di efavirenz scompaiono solitamente durante il proseguimento della terapia. Per renderli più tollerabili e accelerarne la risoluzione, si può far uso di opportuni antistaminici e/o

corticosteroidi. In meno dell'1% dei pazienti trattati con efavirenz sono state segnalate eruzioni cutanee gravi associate a vescicole, desquamazione umida o ulcerazione (vedere paragrafo 4.8). L'incidenza dei casi di eritema multiforme o sindrome di Stevens-Johnson è stata dello 0,1% circa. La terapia con Padviram deve essere sospesa in pazienti con eruzioni cutanee gravi associate a vescicole, desquamazione, affezione delle mucose o febbre. La casistica di pazienti trattati con efavirenz che abbiano in precedenza interrotto altri antiretrovirali della classe degli NNRTI è limitata. Questo medicinale non è raccomandato nei pazienti che hanno manifestato una reazione cutanea potenzialmente fatale (ad es. sindrome di Stevens-Johnson) durante l'assunzione di un NNRTI.

Peso e parametri metabolici

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

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

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

Sindrome da riattivazione immunitaria

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

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

Osteonecrosi

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

Pazienti con HIV-1 che presentano mutazioni

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

Anziani

La combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil non è stata studiata nei pazienti di età superiore a 65 anni. È più probabile che i pazienti anziani abbiano una funzione epatica

o renale ridotta, pertanto Padviram deve essere usato con cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

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

Interazione con il test per cannabinoidi

Efavirenz non si lega ai recettori dei cannabinoidi. Con alcuni metodi di screening sono stati segnalati risultati falsi positivi al test per la presenza di cannabinoidi in soggetti non infetti e con infezione da HIV che ricevevano efavirenz.

In questi casi si raccomandano test di conferma con un metodo più specifico, come la gascromatografia/spettrometria di massa.

Controindicazioni all'uso concomitante

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

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

Erba di S. Giovanni (Hypericum perforatum): la co-somministrazione di Padviram ed erba di S. Giovanni o preparazioni erboristiche contenenti erba di S. Giovanni è controindicata. I livelli plasmatici di efavirenz possono essere ridotti con l'uso concomitante di erba di S. Giovanni, per via

dell'induzione degli enzimi che metabolizzano i medicinali e/o delle proteine di trasporto da parte dell'erba di S. Giovanni. Se un paziente sta già assumendo erba di S. Giovanni, ne deve interrompere l'assunzione; il medico deve controllare la carica virale e, se possibile, i livelli di efavirenz. I livelli di efavirenz possono aumentare quando si interrompe l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. L'effetto induttore dell'erba di S. Giovanni può persistere per almeno due settimane dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato

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

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

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

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

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

Altre interazioni

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

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

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con Padviram (efavirenz 600mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali per HIV		
Inibitori delle proteasi		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (da ↓ 42 a ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (da ↓ 50 a ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (da ↓ 46 a ↑ 10) La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir e tenofovir è risultata in una maggiore esposizione a tenofovir. Concentrazioni maggiori di	La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir ed Padviram non è raccomandata.

	tenofovir possono potenziare gli eventi avversi associati a tenofovir, incluse le patologie renali.	
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., tutti somministrati con cibo)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (da ↓ 9% a ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (da ↑ 8 a ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (da ↓ 31 a ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., tutti somministrati con cibo)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (da ↓ 10% a ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (da ↓ 5% a ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/** (da ↓ 16 a ↑ 49) (induzione del CYP3A4). * Quando comparato ad atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. somministrati di sera senza efavirenz. Questa diminuzione della C _{min} di atazanavir può contrastare negativamente l'efficacia di atazanavir. ** sulla base di confronti storici. La co-somministrazione di efavirenz con atazanavir/ritonavir non è raccomandata.	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) * inferiore alle dosi raccomandate; si prevedono risultati simili con le dosi raccomandate.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (induzione del CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inibizione del CYP3A4)	Padviram, in combinazione con darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno può determinare una C _{min} subottimale di darunavir. Se Padviram deve essere utilizzato in combinazione con darunavir/ritonavir, utilizzare per questi ultimi il regime 600/100 mg due volte al giorno. Darunavir/ritonavir devono essere utilizzati con cautela in combinazione con Padviram. Vedere ritonavir nella riga sotto.
Darunavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d.*/100 mg b.i.d./300 mg q.d.) * inferiore alla dose raccomandata	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	

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

Indinavir/Emtricitabina (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Indinavir/Tenofovir disoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔	
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% (↑ 25 a ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 a ↑ 66) Concentrazioni più alte di tenofovir potrebbero potenziare gli eventi avversi associati all'uso di tenofovir, incluse le patologie renali.	Non sono disponibili dati sufficienti per fornire raccomandazioni per il dosaggio di lopinavir/ritonavir con la combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil . La co-somministrazione di lopinavir/ritonavir ed Padviram non è raccomandata.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con Padviram (efavirenz 600mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
--	---	---

Lopinavir/ritonavir capsule molli o soluzione orale/Efavirenz	Sostanziale diminuzione dell'esposizione a lopinavir, che richiede un adattamento di dosaggio per lopinavir/ritonavir. Quando usati in combinazione con efavirenz e due NRTI, 533/133 mg di lopinavir/ritonavir (capsule molli) due volte al giorno hanno portato a concentrazioni plasmatiche di lopinavir simili a quelle con lopinavir/ritonavir (capsule molli) 400/100 mg prese due volte al giorno senza efavirenz (dati storici).	
Lopinavir/ritonavir compresse/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Concentrazioni di lopinavir: ↓ 30-40% Concentrazioni di lopinavir: simili a lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno senza efavirenz. Adattamenti di dosaggio di lopinavir/ritonavir sono necessari se somministrati con efavirenz. Per la co-somministrazione di efavirenz con bassi dosaggi di ritonavir, in combinazione con un inibitore delle proteasi, vedere il paragrafo seguente relativo a ritonavir	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Ritonavir: Mattino AUC: ↑ 18% (↑ 6 a ↑ 33) Sera AUC: ↔ Mattino C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 a ↑ 38) Sera C_{max}: ↔ Mattino C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 a ↑ 86) Sera C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 a ↑ 50)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 a ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 a ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 a ↑ 46)</p> <p>(inibizione del metabolismo ossidativo mediato da CYP).</p> <p>Quando efavirenz è stato somministrato con 500 mg o 600 mg di ritonavir due volte al giorno, la combinazione non è stata ben tollerata (ad es. si sono verificati capogiri, nausea, parestesia e aumento dei livelli degli enzimi epatici). Non sono disponibili dati sufficienti sulla tollerabilità di efavirenz in combinazione con bassi dosaggi di ritonavir (100 mg una o due volte al giorno).</p>	La co-somministrazione di ritonavir a dosi di 600 mg ed Padviram non è raccomandata. Quando Padviram è utilizzato con bassi dosaggi di ritonavir, si deve considerare la possibilità di un incremento dell'incidenza degli eventi avversi associati a efavirenz, dovuto alla possibile interazione farmacodinamica.

Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Ritonavir/Tenofovir	Interazione non studiata.	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con Padviram (efavirenz 600mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	Interazione non studiata. Per la co-somministrazione di efavirenz con bassi dosaggi di ritonavir in combinazione con un inibitore delle proteasi, vedere il paragrafo precedente relativo a ritonavir.	Non sono disponibili dati sufficienti per fornire raccomandazioni per il dosaggio di saquinavir/ritonavir con la combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil. La co-somministrazione di saquinavir/ritonavir ed Padviram non è raccomandata. L'uso di Padviram in associazione con saquinavir come unico inibitore delle proteasi non è raccomandato.
Saquinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	Non si sono verificate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando tenofovir disoproxil è stato co-somministrato con saquinavir potenziato da ritonavir.	
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
CCR5 antagonisti		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 a ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 a ↓ 62) Concentrazioni di efavirenz non misurate, nessun effetto previsto.	Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per il medicinale che contiene maraviroc
Maraviroc/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Concentrazioni di tenofovir non misurate, nessun effetto previsto.	

Maraviroc/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Inibitori dello strand transfer dell'integrasi		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg dose singola/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (induzione del UGT1A1)	Padviram e raltegravir possono essere co-somministrati senza adattamento della dose
Raltegravir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (meccanismo d'interazione non noto) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
NRTIs e NNRTIs		
NRTIs/Efavirenz	Non sono stati effettuati studi specifici d'interazione tra efavirenz e altri NRTI, ad eccezione di lamivudina, zidovudina e tenofovir disoproxil. Interazioni clinicamente rilevanti non sono state trovate e si ritiene che non esistano, perchè gli NRTI vengono metabolizzati per via diversa da quella di efavirenz ed è improbabile che competano per gli stessi enzimi metabolici e per le stesse vie di eliminazione.	Considerata la similarità tra lamivudina ed emtricitabina, un componente di Padviram, Padviram non deve essere co-somministrato con lamivudina (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con Padviram (efavirenz 600mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
NNRTIs/Efavirenz	Interazione non studiata.	Poiché l'uso di due NNRTI non si è dimostrato vantaggioso in termini di efficacia e sicurezza, la co-somministrazione di Padviram e di un altro NNRTI non è raccomandata.

Didanosina/Tenofovir disoproxil	La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina comporta un aumento pari al 40-60% dell'esposizione sistemica alla didanosina che può aumentare il rischio di reazioni avverse correlate alla didanosina. Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina alla dose giornaliera di 400 mg è stata associata ad un decremento significativo della conta di cellule CD4, possibilmente dovuto ad un'interazione intracellulare che incrementa i livelli di didanosina fosforilata (attiva). La riduzione a 250 mg della dose di didanosina co-somministrata con tenofovir disoproxil è stata associata ad un'alta percentuale di fallimenti virologici nell'ambito di molte combinazioni testate.	La co-somministrazione di Padviram e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Didanosina/Efavirenz	Interazione non studiata.	
Didanosina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Agenti antivirali del virus dell'epatite C (HCV)		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg q8h/600 mg q.d.)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (induzione del CYP3A - effetto su boceprevir) *0-8 ore Nessun effetto (↔) equivale a una riduzione del rapporto medio stimato ≤ 20% o a un aumento del rapporto medio stimato ≤ 25%	Le concentrazioni plasmatiche di valle di boceprevir sono state ridotte quando il medicinale è stato somministrato insieme a efavirenz, un componente di Padviram. L'esito clinico della riduzione osservata delle concentrazioni di valle di boceprevir non è stato valutato direttamente
Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con Padviram (efavirenz 600mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)

	<p>C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 a ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 a ↑ 143)</p>	
Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max} , C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con Padviram (efavirenz 600mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Sofosbuvir (400 mg q.d.) +</p> <p>Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 a ↑ 10) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 a ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 a ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	<p>Padviram e sofosbuvir possono essere co-somministrati senza un aggiustamento di dose.</p>
<p>Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg q8h/600 mg q.d.)</p>	<p>Telaprevir (corrispondente a 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (da ↓ 8 a ↓ 27) C_{max}: ↓ 14% (da ↓ 3 a ↓ 24) C_{min}: ↓ 25% (da ↓ 14 a ↓ 34)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 18% (da ↓ 10 a ↓ 26) C_{max}: ↓ 24% (da ↓ 15 a ↓ 32) C_{min}: ↓ 10% (da ↑ 1 a ↓ 19) (induzione del CYP3A da parte di efavirenz)</p>	<p>Se Padviram e telaprevir sono co-somministrati, deve essere usato telaprevir 1.125 mg q8h.</p>
<p>Simeprevir/Efavirenz (150 mg q.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Simeprevir: AUC: ↓ 71% (da ↓ 67 a ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (da ↓ 46 a ↓ 56)</p>	<p>La somministrazione concomitante di simeprevir ed efavirenz, un componente di Padviram, ha determinato una</p>

	<p>C_{min}: ↓ 91% (da ↓ 88 a ↓ 92)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C_{max}: ↔</p> <p>C_{min}: ↔</p> <p>Nessun effetto (↔) equivale a una riduzione del rapporto medio stimato ≤ 20% o a un aumento del rapporto medio stimato ≤ 25%. (induzione del CYP3A4)</p>	<p>riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir a causa dell'induzione del CYP3A da parte di efavirenz, che può determinare una perdita dell'efficacia terapeutica di simeprevir. La co-somministrazione di simeprevir e Padviram non è raccomandata.</p>
Simeprevir/Emtricitabina	<p>Interazione non studiata. Non si prevede che esistano interazioni clinicamente significative poiché simeprevir ed emtricitabina vengono eliminati attraverso vie differenti.</p>	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con Padviram (efavirenz 600mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Simeprevir/Tenofovir disoproxil (150 mg q.d./245 mg q.d.)</p>	<p>Simeprevir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C_{max}: ↔</p> <p>C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C_{max}: ↔</p> <p>C_{min}: ↔</p> <p>Nessun effetto (↔) equivale a una riduzione del rapporto medio stimato ≤ 20% o a un aumento del rapporto medio stimato ≤ 25%.</p>	
Antibiotici		
<p>Claritromicina/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)</p>	<p>Claritromicina:</p> <p>AUC: ↓ 39% (da ↓ 30 a ↓ 46)</p> <p>C_{max}: ↓ 26% (da ↓ 15 a ↓ 35)</p> <p>Claritromicina 14-idrossimetabolita:</p> <p>AUC: ↑ 34% (da ↑ 18 a ↑ 53)</p> <p>C_{max}: ↑ 49% (da ↑ 32 a ↑ 69)</p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C_{max}: ↑ 11% (da ↑ 3 a ↑ 19)</p>	<p>La rilevanza clinica di queste variazioni nei livelli plasmatici di claritromicina non è nota. Possono essere prese in considerazione eventuali alternative alla claritromicina (ad es. azitromicina). Altri antibiotici macrolidi, come l'eritromicina, non sono stati studiati in combinazione con la combinazione a dose fissa di</p>

	(induzione del CYP3A4) Il 46% dei volontari non infetti che prendevano efavirenz e claritromicina ha manifestato rash cutanei.	efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil
Claritromicina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Claritromicina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Antimicobatterici		
Rifabutina/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutina: AUC: ↓ 38% (da ↓ 28 a ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (da ↓ 15 a ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (da ↓ 31 a ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (da ↓ 24 a ↑ 1) (induzione del CYP3A4)	La dose giornaliera di rifabutina deve essere aumentata del 50% quando co-somministrata con Padviram. Si consideri l'eventualità di un raddoppiamento della dose di rifabutina nei trattamenti in cui la rifabutina viene somministrata due o tre volte alla settimana in combinazione con Padviram. L'effetto clinico di tale aggiustamento della dose non è stato adeguatamente valutato. Nell'aggiustare la dose bisogna considerare la tollerabilità individuale e la risposta virologica (vedere paragrafo 5.2).
Rifabutina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Rifabutina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con Padviram (efavirenz 600mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Rifampicina/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 a ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 a ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 a ↓ 46) (induzione di CYP3A4 e CYP2B6)	Quando Padviram è somministrato in associazione con rifampicina a pazienti di peso pari o superiore a 50 kg, una dose supplementare di 200 mg/die (800 mg in totale) di efavirenz può dare un'esposizione simile ad una dose giornaliera di 600 mg quando somministrato senza rifampicina. L'effetto clinico di tale aggiustamento della dose non è stato adeguatamente
Rifampicina/Tenofovir disoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicina: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

	Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	valutato. Nell'aggiustare la dose bisogna considerare la tollerabilità individuale e la risposta virologica (vedere paragrafo 5.2). Non si consiglia alcun adattamento della dose di rifampicina quando cosomministrata ad Padviram
Rifampicina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Antifungini		
Itraconazolo/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itraconazolo: AUC: ↓ 39% (↓ 21 a ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 a ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 a ↓ 58) (riduzione delle concentrazioni di itraconazolo: induzione del CYP3A4) Idrossi-itraconazolo: AUC: ↓ 37% (↓ 14 a ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 a ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 a ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Poiché non può essere raccomandato alcun dosaggio per itraconazolo quando somministrato con Padviram si deve considerare un trattamento alternativo con un altro antimicotico.
Itraconazolo/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Itraconazolo/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Posaconazolo/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posaconazolo: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (induzione di UDP-G)	L'uso concomitante di posaconazolo e Padviram deve essere evitato a meno che i benefici per il paziente superino i rischi
Posaconazolo/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Posaconazolo/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Medicinale, per campo d'impiego terapeutico	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla cosomministrazione di Padviram (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Voriconazolo/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Voriconazolo: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (inibizione competitiva del metabolismo ossidativo) La co-somministrazione di dosi standard di efavirenz e voriconazolo è controindicata(vedere paragrafo 4.3).	Dal momento che Padviram è un medicinale a combinazione e dose fissa, la dose di efavirenz non può essere modificata; pertanto, voriconazolo e Padviram non devono essere co-somministrati.
Voriconazolo/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Voriconazolo/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Antimalarici		
Artemetere/Lumefantrina/Efavirenz (compressa da 20/120 mg, 6 dosi da 4 compresse ciascuna nell'arco di 3 giorni/600 mg q.d.)	Artemetere: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Diidroartemisinina (metabolita attivo): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrina: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (induzione di CYP3A4)	Poiché concentrazioni ridotte di artemetere, diidroartemisinina o lumefantrina possono determinare una riduzione dell'efficacia antimalarica, si raccomanda cautela quando vengono co-somministrati Padviram e compresse di artemetere/lumefantrina

Artemetere/Lumefantrina/ Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Artemetere/Lumefantrina/Te nofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Atovaquone e proguanil cloridrato/Efavirenz (250/100 mg dose singola/600 mg q.d)	Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 a ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 a ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 a ↓ 65) C _{max} : ↔	La somministrazione concomitante di atovaquone/proguanil e Padviram deve essere possibilmente evitata.
Atovaquone e proguanil cloridrato/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Atovaquone e proguanil cloridrato/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con Padviram (efavirenz 600mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
--	---	---

ANTICONVULSIVI		
Carbamazepina/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (↓ 20 a ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 a ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 a ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 a ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 a ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 a ↓ 53) (riduzione delle concentrazioni di carbamazepina: induzione del CYP3A4; riduzione delle concentrazioni di	Non è possibile fornire raccomandazioni di dosaggio per l'uso di Padviram in combinazione con carbamazepina. In alternativa, si consiglia di prendere in considerazione il trattamento con un altro anticonvulsivo. I livelli plasmatici della carbamazepina devono essere monitorati periodicamente

	<p>efavirenz: induzione di CYP3A4 e CYP2B6).</p> <p>La co-somministrazione di dosi più alte di efavirenz o carbamazepina non è stata studiata.</p>	
Carbamazepina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Carbamazepina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Fenitoina, Fenobarbital e altri anticonvulsivi che sono substrati per gli isozimi CYP	Interazione non studiata con efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil. Se co-somministrati con efavirenz, è possibile che si verifichi una riduzione o un incremento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina, fenobarbital e altri anticonvulsivi che sono substrati degli isozimi CYP.	In caso di co-somministrazione di Padviram con un anticonvulsivo che sia un substrato degli isozimi CYP, si devono effettuare controlli periodici dei livelli plasmatici di anticonvulsivi.
Acido valproico/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Nessun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di efavirenz. Dati limitati suggeriscono che non vi siano effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica dell'acido valproico.	Padviram e acido valproico possono essere co-somministrati senza adattamento di dose. I pazienti devono essere monitorati per controllare le crisi convulsive.
Acido valproico/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Acido valproico/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Interazione non studiata. Non si prevede che esistano interazioni clinicamente significative poiché vigabatrin e gabapentin vengono escreti inalterati esclusivamente nelle urine; pertanto è improbabile che competano per gli stessi enzimi metabolici e le stesse vie di eliminazione di efavirenz.	Padviram e vigabatrin o gabapentin possono essere co-somministrati senza adattamento di dose
Vigabatrin/Emtricitabina Gabapentin/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Vigabatrin/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Gabapentin/Tenofovir disoproxil		
Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con Padviram (efavirenz 600mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANTICOAGULANTI		
Warfarin/Efavirenz Acenocoumarolo/Efavirenz	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche e gli effetti di warfarin o acenocoumarolo possono aumentare o diminuire per effetto di efavirenz	Adattamenti di dose di warfarin o acenocoumarolo possono essere necessari quando somministrati con Padviram.
ANTIDEPRESSIVI		
Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI)		
Sertralina/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertralina: AUC: ↓ 39% (↓ 27 a ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 a ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 a ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 a ↑ 16) C _{min} : ↔ (induzione del CYP3A4)	In caso di co-somministrazione con Padviram, gli aumenti della dose di sertralina devono essere regolati in base alla risposta clinica.
Sertralina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Sertralina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Paroxetina/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Padviram e paroxetina possono essere co-somministrati senza adattamento di dose.
Paroxetina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Paroxetina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Fluoxetina/Efavirenz	Interazione non studiata. Poiché fluoxetina e paroxetina hanno in comune un simile profilo metabolico, ovvero un forte effetto inibitorio del CYP2D6, una simile assenza d'interazione è attesa anche per la	Padviram e fluoxetina possono essere co-somministrati senza adattamento di dose.

	fluoxetina	
Fluoxetina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Fluoxetina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Inibitori del re-uptake della noradrenalina e della dopamina		
Bupropione/Efavirenz [150 mg dose singola (a rilascio prolungato)/600 mg q.d.]	Bupropione: AUC: ↓ 55% (da ↓ 48 a ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (da ↓ 21 a ↓ 47) Idrossibupropione: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (da ↑ 20 a ↑ 80) (induzione di CYP2B6)	Gli aumenti del dosaggio di bupropione devono essere regolati in base alla risposta clinica, ma non si deve superare la dose massima raccomandata di bupropione. Non è necessario alcun adattamento della dose di efavirenz
Bupropione/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Bupropione/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con Padviram (efavirenz 600mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
--	---	---

FARMACI CARDIOVASCOLARI

Calcio-antagonisti

Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 a ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 a ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 a ↓ 75) Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 a ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 a ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 a ↓ 75) N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 a ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 a ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 a ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 a ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 a ↑ 26) (induzione del CYP3A4) L'aumento dei parametri farmacocinetici di efavirenz non è	In caso di co-somministrazione con Padviram, gli aumenti della dose di diltiazem devono essere regolati in base alla risposta clinica (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di diltiazem).
--	--	--

	considerato clinicamente significativo.	
Diltiazem/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Diltiazem/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Verapamil, Felodipina, Nifedipina e Nicardipina	Interazione non studiata con efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil . Quando efavirenz viene co-somministrato con un calcio-antagonista che sia un substrato dell'enzima CYP3A4, è possibile che si verifichi una riduzione delle concentrazioni plasmatiche del calcio-antagonista	Gli adattamenti di dose dei calcio-antagonisti co-somministrati ad Padviram devono essere effettuati in base alla risposta clinica (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del calcio-antagonista).
MEDICINALI IPOLIPIDEMIZZANTI		
Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi		
Atorvastatina/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatina: AUC: ↓ 43% (↓ 34 a ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 a ↓ 26) 2-idrossi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (↓ 13 a ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 a ↓ 23) 4-idrossi atorvastatina: AUC: ↓ 4% (↓ 0 a ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 a ↓ 51) Inibitori attivi totali dell'HMG-CoA reduttasi: AUC: ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 a ↓ 26)	I livelli di colesterolo devono essere monitorati periodicamente. Adattamenti di dosaggio per atorvastatina possono essere richiesti se co-somministrata ad Padviram (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di atorvastatina).
Atorvastatina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Atorvastatina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con Padviram (efavirenz 600mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Pravastatina/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatina: AUC: ↓ 40% (↓ 26 a ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 a ↑ 12)	I livelli di colesterolo devono essere monitorati periodicamente. Adattamenti di dosaggio per pravastatina possono essere richiesti se co-somministrata ad Padviram (fare riferimento al Riassunto
Pravastatina/Emtricitabina	Interazione non studiata	

Pravastatina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata	delle Caratteristiche del Prodotto di pravastatina).
Simvastatina/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Simvastatina: AUC: ↓ 69% (↓ 62 a ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 a ↓ 79)</p> <p>Acido simvastatinico: AUC: ↓ 58% (↓ 39 a ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 a ↓ 58)</p> <p>Inibitori attivi totali dell'HMG-CoA reductasi: AUC: ↓ 60% (↓ 52 a ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 a ↓ 78) (induzione del CYP3A4)</p> <p>La co-somministrazione di efavirenz con atorvastatina, pravastatina o simvastatina non ha influenzato i valori dell'AUC o della C_{max} dell'efavirenz.</p>	I livelli di colesterolo devono essere monitorati periodicamente. Adattamenti di dosaggio per simvastatina possono essere richiesti se co-somministrata ad Padviram (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di simvastatina).
Simvastatina/Emtricitabina	Interazione non studiata	
Simvastatina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata	
Rosuvastatina/Efavirenz	Interazione non studiata. La rosuvastatina è in gran parte escreta immodificata con le feci, pertanto l'interazione con efavirenz non è prevista.	Padviram e rosuvastatina possono essere co-somministrate senza adattamento di dose.
Rosuvastatina/Emtricitabina	Interazione non studiata	
Rosuvastatina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con Padviram (efavirenz 600mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
CONTRACCETTIVI ORMONALI		
Orali: Etinilestradiolo+Norgestimato/ Efavirenz (0,035 mg+0,25 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Etinilestradiolo:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C_{max}: ↔</p> <p>C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 to ↓ 25)</p>	È necessario utilizzare un metodo contraccettivo di barriera affidabile in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).

	<p>Norelgestromina (metabolita attivo):</p> <p>AUC: ↓ 64% (↓ 62 a ↓ 67)</p> <p>C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 a ↓ 52)</p> <p>C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 a ↓ 85)</p> <p>Levonorgestrel (metabolita attivo):</p> <p>AUC: ↓ 83% (↓ 79 a ↓ 87)</p> <p>C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 a ↓ 83)</p> <p>C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 a ↓ 90)</p> <p>(induzione del metabolismo)</p> <p>Efavirenz: nessuna interazione clinicamente significativa.</p> <p>La rilevanza clinica di questi effetti non è nota.</p>	
<p>Etinilestradiolo/Tenofovir disoproxil (-/245 mg q.d.)</p>	<p>Etinilestradiolo:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C_{max}: ↔</p>	
<p>Norgestimato/Etinilestradiolo/Emtricitabina</p>	<p>Interazione non studiata</p>	
<p>Iniezione: Depomedrossiprogesterone acetato (DMPA)/Efavirenz (150 mg im dose singola DMPA)</p>	<p>In uno studio della durata di 3 mesi d'interazione farmacologica, non sono state identificate differenze significative dei parametri farmacocinetici del MPA tra soggetti in trattamento con terapia antiretrovirale contenente efavirenz e soggetti non in trattamento con terapia antiretrovirale.</p> <p>Altri sperimentatori hanno avuto risultati simili, sebbene i livelli plasmatici di MPA sono stati più variabili nel secondo studio. In entrambi gli studi, i livelli di progesterone nel plasma nei soggetti in trattamento con efavirenz e DMPA sono rimasti bassi, compatibili con la soppressione</p>	<p>A causa della carenza di informazioni disponibili, deve essere utilizzato un metodo contraccettivo di barriera affidabile in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).</p>

	dell'ovulazione.	È necessario utilizzare un metodo contraccettivo di barriera affidabile in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).
DMPA/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata	
DMPA/Emtricitabina	Interazione non studiata	
Impianto: Etonogestrel/Efavirenz	Interazione non studiata. Può verificarsi una diminuzione dell'esposizione di etonogestrel (induzione CYP3A4). Ci sono state segnalazioni post-marketing occasionali di fallimento contraccettivo con etonogestrel nei pazienti esposti ad efavirenz.	
Etonogestrel/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata	
Etonogestrel/Emtricitabina	Interazione non studiata	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con Padviram (efavirenz 600mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
IMMUNOSOPPRESSORI		
Immunosoppressori metabolizzati dal CYP3A4 (per esempio ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interazione non studiata. ↓ esposizione dell'immunosoppressore può essere attesa (induzione CYP3A4). Non è atteso che tali immunosoppressori impattino sull'esposizione ad efavirenz.	Adattamenti della dose dell'immunosoppressore possono essere richiesti. È raccomandato uno stretto monitoraggio delle concentrazioni dell'immunosoppressore per almeno 2 settimane (fino a che non è stata raggiunta una concentrazione stabile) quando si inizia o si interrompe il trattamento con Padviram.
Tacrolimus/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (0.1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Tacrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofovir disoproxil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPPIACEI		
Metadone/Efavirenz	Metadone:	I pazienti che ricevono contemporaneamente

farmacocinetiche clinicamente significative quando tenofovir disoproxil è stato somministrato con emtricitabina, nelfinavir o ribavirina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

Misure contraccettive negli uomini e nelle donne

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

Gravidanza

Efavirenz: Ci sono stati sette report retrospettivi di casi riferibili a difetti del tubo neurale, incluso il meningomielocele, tutti in madri esposte a regimi contenenti efavirenz (escluse compresse contenenti qualsiasi combinazione in dose fissa di efavirenz) durante il primo trimestre. Sono stati riportati due casi aggiuntivi (1 prospettico e 1 retrospettivo) che includono eventi compatibili con difetti al tubo neurale con l'uso di compresse di combinazione contenenti dose fisse di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil. Una relazione causale di tali eventi con l'uso di efavirenz non è stata stabilita, ed il denominatore è sconosciuto. Poiché i difetti del tubo neurale si verificano durante le prime 4 settimane di sviluppo fetale (il momento in cui i tubi neurali si saldano), questo potenziale rischio riguarderebbe donne esposte ad efavirenz durante il primo trimestre di gravidanza.

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

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

Emtricitabina e tenofovir disoproxil: un moderato numero di dati in donne in gravidanza (tra 300 e 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).

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

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

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

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

Sono anche stati riportati, eventi rari di, danno renale, insufficienza renale ed eventi non comuni di tubulopatia renale prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi), che talvolta hanno indotto alterazioni delle ossa (e raramente fratture). Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato nei pazienti che assumono la combinazione a dose fissa di efavirenz/ emtricitabina/tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

Reazioni avverse associate all'uso della combinazione a dose fissa di efavirenz/ emtricitabina/tenofovir disoproxil: le reazioni avverse emerse dal trattamento e considerate possibilmente o probabilmente correlate alla combinazione a dose fissa di efavirenz/ emtricitabina/tenofovir disoproxil riportate nello studio AI266073 (per 48 settimane; n=203), che non sono state associate a uno dei componenti singoli di Padviram, comprendono:

Comune:	- anoressia
Non comune:	- secchezza della bocca
	- linguaggio incoerente

- aumento dell'appetito
- libido diminuita
- mialgia

Tabella 2: Reazioni avverse associate alla combinazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil elencate in base al(i) componente(i) di Padviram al(i) quale(i) si attribuiscono le reazioni avverse

	Efavirenz	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>			
Comune		neutropenia	
Non comune		anemia ¹	
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>			
Comune		reazione allergica	
Non comune	ipersensibilità		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>			
Molto comune			ipofosfatemia ²
Comune	ipertrigliceridemia ³	iperglicemia, ipertrigliceridemia	
Non comune	ipercolesterolemia ³		ipokaliemia ²
Raro			acidosi lattica
<i>Disturbi psichiatrici:</i>			
Comune	depressione (grave nell'1,6%) ³ , ansia ³ , sogni anormali ³ , insonnia ³	sogni anormali, insonnia	
Non comune	tentato suicidio ³ , idea suicida ³ , psicosi ³ , mania ³ , paranoia ³ , allucinazione ³ , umore euforico ³ , labilità affettiva ³ , stato confusionale ³ , aggressione ³		
Raro	suicidio riuscito ^{3,4} , delirio ^{3,4} , nevrosi ^{3,4}		
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>			
Molto comune		cefalea	capogiri

Comune	disturbi cerebellari della coordinazione e dell'equilibrio ³ , sonnolenza (2,0%) ³ , cefalea (5,7%) ³ , alterazione dell'attenzione (3,6%) ³ , capogiri (8,5%) ³	capogiri	cefalea
Non comune	convulsioni ³ , amnesia ³ , pensiero anormale ³ , atassia ³ , coordinazione anormale ³ , agitazione ³ , tremore		
<i>Patologie dell'occhio:</i>			
Non comune	visione offuscata		
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>			
Non comune	tinnito, vertigini		

	Efavirenz	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
<i>Patologie vascolari:</i>			
Non comune	rossore		
<i>Patologie gastrointestinali:</i>			
Molto comune		diarrea, nausea	diarrea, vomito, nausea
Comune	diarrea, vomito, dolore addominale, nausea	aumento delle amilasi compresa l'amilasi pancreatica, aumento della lipasi nel siero, vomito, dolore addominale, dispepsia	dolore addominale, distensione addominale, flatulenza
Non comune	pancreatite		pancreatite
<i>Patologie epatobiliari:</i>			
Comune	aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST), aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT), aumento della gamma-glutamilttransferasi (GGT)	aumento dell'AST e/o aumento dell'ALT nel siero, iperbilirubinemia	aumento delle transaminasi
Non comune	epatite acuta		

Raro	insufficienza epatica ^{3,4}		steatosi epatica, epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>			
Molto comune	eruzione cutanea (moderata-grave, 11,6%, tutti i gradi, 18%) ³		rash
Comune	prurito	eruzione vescicolo-bollosa, esantema pustoloso, eruzione maculo-papulosa, eruzione cutanea, prurito, orticaria, alterazione del colore della cute (aumento della pigmentazione) ¹	
Non comune	sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme ³ , eruzione cutanea grave (< 1%)	angioedema ⁴	
Raro	dermatite fotoallergica		angioedema

	Efavirenz	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>			
Molto comune		creatinchinasi elevata	
Non comune			rabdomiolisi ² , debolezza muscolare ²

Raro			osteomalacia (che si è manifestata come dolore osseo e raramente ha contribuito a fratture) ^{2,4} , miopatia ²
<i>Patologie renali e urinarie:</i>			
Non comune			aumento della creatinina, proteinuria, tubulopatia renale prossimale inclusa sindrome di Fanconi.
Raro			insufficienza renale (acuta e cronica), necrosi tubulare acuta, nefrite (inclusa la nefrite interstiziale acuta) ⁴ , diabete insipido nefrogenico
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella::</i>			
Non comune	ginecomastia		
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>			
Molto comune			astenia
Comune	stanchezza	dolore, astenia	

¹ Nei pazienti pediatrici si è osservata comunemente anemia e molto comunemente alterazione della pigmentazione cutanea (aumento della pigmentazione) quando trattati con emtricitabina.

² Questa reazione avversa può comparire come conseguenza di una tubulopatia renale prossimale. In assenza di tale condizione non viene considerata correlata a tenofovir disoproxil.

³ Per maggiori dettagli vedere paragrafo 4.8 Descrizione di alcune reazioni avverse.

⁴ Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza post-marketing per efavirenz, emtricitabina o tenofovir disoproxil. La frequenza è stata valutata mediante un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti trattati con efavirenz in studi clinici (n=3.969) oppure esposti ad emtricitabina durante gli studi clinici randomizzati controllati (n=1.563) o esposti a tenofovir disoproxil durante gli studi clinici randomizzati controllati e i programmi di accesso allargato (n=7.319).

Descrizione di alcune reazioni avverse

Eruzione cutanea: negli studi clinici condotti con efavirenz, le eruzioni cutanee sono state, in genere, maculopapulari da lievi a moderate insorte nelle prime due settimane di terapia con efavirenz. Nella maggior parte dei pazienti, le eruzioni cutanee si sono risolte entro un mese senza interrompere la terapia. Padviram può essere somministrato nuovamente ai pazienti che abbiano interrotto la terapia a causa dell'eruzione cutanea. Si consiglia l'uso di appropriati antistaminici e/o corticosteroidi quando si riprende la terapia con Padviram.

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

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

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

Danno renale: poichè Padviram può causare danno renale, si raccomanda il monitoraggio della funzione renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 Sintesi del profilo di sicurezza). La tubulopatia renale prossimale si è generalmente risolta o è migliorata in seguito a interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil. In alcuni pazienti, tuttavia, la riduzione della clearance della creatinina non si è risolta completamente malgrado l'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil. Nei pazienti a rischio di 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 funzione renale sia incompleto malgrado l'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Sindrome da riattivazione immunitaria: in pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della CART può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); 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

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

Altre popolazioni speciali

Anziani: la combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil non è stato studiato nei pazienti di età superiore a 65 anni. È più probabile che i pazienti anziani abbiano una funzione epatica o renale ridotta, pertanto Padviram deve essere usato con cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione e effetti farmacodinamici

Efavirenz è un NNRTI dell'HIV-1. Efavirenz è un inibitore non competitivo della trascrittasi inversa (RT) dell'HIV-1 e non inibisce significativamente né la RT del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 2 (HIV-2) né le polimerasi cellulari dell'acido deossiribonucleico (DNA) (α , β , γ e δ).

Emtricitabina è un analogo sintetico nucleosidico della citidina. Tenofovir disoproxil viene convertito *in vivo* nella sostanza attiva tenofovir, che è un analogo nucleosidico monofosfato (nucleotide) dell'adenosina monofosfato.

Emtricitabina e tenofovir sono fosforilati dagli enzimi cellulari per formare rispettivamente emtricitabina trifosfato e tenofovir difosfato. Studi *in vitro* hanno dimostrato che sia emtricitabina che tenofovir possono essere completamente fosforilati quando combinati insieme nelle cellule. Emtricitabina trifosfato e tenofovir difosfato inibiscono competitivamente la 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 è stata evidenziata tossicità per i mitocondri né *in vitro* né *in vivo*.

Attività antivirale *in vitro*

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

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

Resistenza

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

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

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

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

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

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

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

	Efavirenz+ emtricitabina+ tenofovir disoproxil (N=244) (N=244)		Efavirenz+ lamivudina/zidovudina (N=243) (N=243)	
Analisi della resistenza alla 144 ^a settimana	19		31	
Genotipi nel corso della terapia	19	(100%)	29	(100%)
Resistenza a efavirenz ¹	13	(68%)	21	(72%)
K103N	8	(42%)	18*	(62%)
K101E	3	(16%)	3	(10%)
G190A/S	2	(10.5%)	4	(14%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(7%)
V108I	1	(5%)	1	(3%)
P225H	0		2	(7%)
M184V/I	2	(10.5%)	10*	(34.5%)
K65R	0		0	
K70E	0		0	
TAMs ²	0		2	(7%)

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

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

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

Nella fase di estensione in aperto dello studio GS-01-934, in cui i pazienti hanno assunto la combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil a stomaco vuoto, sono stati osservati 3 casi aggiuntivi di resistenza. Tutti e 3 i pazienti hanno ricevuto una combinazione a dose fissa di lamivudina e zidovudina (Combivir) ed efavirenz per 144 settimane e sono quindi passati alla combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil. Due pazienti con rebound virologico confermato hanno sviluppato sostituzioni associate alla resistenza a efavirenz (NNRTI), tra cui le sostituzioni K103N, V106V/I/M e Y188Y/C della trascrittasi inversa alla settimana 240 (96 settimane di trattamento con la combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil) e alla settimana 204 (60 settimane di trattamento con la

combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil). Un terzo paziente, al momento dell'ingresso nella fase successiva dello studio con la combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil, presentava sostituzioni preesistenti associate alla resistenza ad efavirenz (NNRTI) e la sostituzione M184V della trascrittasi inversa associata alla resistenza a emtricitabina; alla settimana 180 (36 settimane di trattamento con la combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil) ha presentato una risposta virologica subottimale e ha sviluppato le sostituzioni K65K/R, S68N e K70K/E associate alla resistenza agli NRTI.

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

Tabella 4: dati di efficacia a 48 settimane ottenuti dallo studio AI266073, nel quale la combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil è stato somministrato a pazienti con soppressione virologica in terapia antiretrovirale di combinazione

	Gruppo di trattamento	
--	-----------------------	--

	La combinazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (N=203) n/N (%)	Proseguimento del regime iniziale (N=97) n/N (%)	Differenza tra la combinazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e regime iniziale (95% CI)
pazienti con HIV-1 RNA < 50 copies/ml			
PVR (KM)	94.5%	85.5%	8.9% (-7.7% to 25.6%)
M=Escluso	179/181 (98.9%)	85/87 (97.7%)	1.2% (-2.3% to 6.7%)
M=Fallito	179/203 (88.2%)	85/97 (87.6%)	0.5% (-7.0% to 9.3%)
LOCF	190/203 (93.6%)	94/97 (96.9%)	-3.3 (-8.3% to 2.7%)
pazienti con HIV-1 RNA < 200 copies/ml			
PVR (KM)	98.4%	98.9%	-0.5% (-3.2% to 2.2%)
M=Escluso	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2.4% to 4.2%)
M=Fallito	181/203 (89.2%)	87/97 (89.7%)	-0.5% (-7.6% to 7.9%)

PVR (KM): risposta virologica pura determinata con il metodo di Kaplan Meier (KM)

M: assente

Metodologia LOCF modificata: Analisi a posteriori dove i pazienti con fallimento virologico o che hanno interrotto la terapia per eventi avversi sono stati considerati come fallimenti; per gli altri pazienti ritirati è stato applicato il metodo LOCF (*last observation carried forward*)

Quando i due strati sono stati analizzati separatamente, le percentuali di risposta nello strato con precedente trattamento con PI sono state numericamente inferiori per i pazienti passati alla combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil [92,4% verso 94,0% di PVR (analisi di sensibilità) per la combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil e per i pazienti SBR (proseguimento del regime iniziale) rispettivamente; una differenza (IC 95%) di -1,6% (-10,0%, 6,7%)]. Nello strato NNRTI-precedente, le percentuali di risposta sono state rispettivamente 98,9% vs 97,4% per la combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil e per i pazienti SBR; una differenza (IC 95%) di 1,4% (-4,0%, 6,9%). Una simile tendenza è stata osservata in un'analisi di sottogruppo su pazienti con esperienza di trattamento da uno studio di coorte retrospettivo, con HIV-1 RNA < 75 copie/ml al basale (dati raccolti in 20 mesi, vedere Tabella 5).

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

Componenti precedenti la combinazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (N=299)	Regime precedente a base di NNRTI (N=104)	Regime precedente a base di PI (N=34)
98.9% (0.6%) [96.8%, 99.7%]	98.0% (1.4%) [92.3%, 99.5%]	93.4% (4.5%) [76.2%, 98.3%]

Non sono attualmente disponibili dati derivati da studi clinici con la combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil in pazienti non pretrattati o in pazienti intensamente pretrattati. Non esistono esperienze cliniche con la combinazione a dose fissa di efavirenz,

emtricitabina e tenofovir disoproxil in pazienti che presentano fallimento virologico nel trattamento antiretrovirale di prima linea o nel trattamento in combinazione con altri antiretrovirali.

Pazienti co-infetti da HIV e HBV

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil nei bambini al di sotto di 18 anni di età non sono state stabilite.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Parametri	Efavirenz (n=45)			Emtricitabina (n=45)			Tenofovir disoproxil (n=45)		
	Test	Riferimento	GMR (%) (90%CI)	Test	Riferimento	GMR (%) (90%CI)	Test	Riferimento	GMR (%) (90%CI)
C_{max} (ng/ml)	2,264.3 (26.8)	2,308.6 (30.3)	98.79 (92.28, 105.76)	2,130.6 (25.3)	2,384.4 (20.4)	88.84 (84.02, 93.94)	325.1 (34.2)	352.9 (29.6)	91.46 (84.64, 98.83)
AUC_{0-last} (ng·h/ml)	125,623.6 (25.7)	132,795.7 (27.0)	95.84 (90.73, 101.23)	10,682.6 (18.1)	10,874.4 (14.9)	97.98 (94.90, 101.16)	1,948.8 (32.9)	1,969.0 (32.8)	99.29 (91.02, 108.32)
AUC_{inf} (ng·h/ml)	146,074.9 (33.1)	155,518.6 (34.6)	95.87 (89.63, 102.55)	10,854.9 (17.9)	11,054.3 (14.9)	97.96 (94.86, 101.16)	2,314.0 (29.2)	2,319.4 (30.3)	100.45 (93.22, 108.23)
T_{1/2} (h)	180.6 (45.3)	182.5 (38.3)		14.5 (53.8)	14.6 (47.8)		18.9 (20.8)	17.8 (22.6)	

Test: compressa singola di combinazione a dose fissa assunta a digiuno.

Riferimento: dose singola di una compressa da 600 mg di efavirenz, una capsula da 200 mg di emtricitabina e una compressa da 245 mg di tenofovir disoproxil, assunte a digiuno.

I valori del test e del riferimento sono valori medi (% coefficiente di variazione)

GMR = rapporto medio geometrico dei minimi quadrati, IC = intervallo di confidenza

Assorbimento

In pazienti con infezione da HIV, le concentrazioni plasmatiche massime di efavirenz sono state raggiunte entro 5 ore e le concentrazioni di *steady-state* sono state raggiunte in 6-7 giorni. In 35 pazienti trattati con efavirenz 600 mg una volta al giorno, la concentrazione massima di *steady-state*

(C_{max}) è stata di $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$ (29%) [media \pm deviazione standard (DS) coefficiente di variazione (% CV)], la C_{min} allo *steady-state* è stata di $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ (57%) e l'AUC è stato di $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (40%).

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

Dopo la somministrazione orale di una dose singola di tenofovir disoproxil 245 mg a pazienti con infezione da HIV-1 a digiuno, le concentrazioni massime di tenofovir sono state raggiunte entro un'ora e i valori C_{max} e AUC (media \pm DS) (%CV) sono stati, rispettivamente, di $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$ (30%) e di $2.287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (30%). La biodisponibilità orale di tenofovir dal tenofovir disoproxil in pazienti a digiuno è stata approssimativamente del 25%.

Effetti del cibo

La combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil non è stata studiata in presenza di cibo.

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

Si raccomanda la somministrazione della combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil a stomaco vuoto, perchè il cibo può aumentare l'esposizione a efavirenz e la frequenza di comparsa di reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Si prevede che l'esposizione a tenofovir (AUC) sia ridotta di circa il 30% dopo somministrazione della combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil a stomaco vuoto, rispetto all'esposizione dopo l'assunzione del componente singolo tenofovir disoproxil con un pasto (vedere paragrafo 5.1).

Distribuzione

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

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

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

Biotrasformazione

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

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

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

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

Eliminazione

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

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

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

Età

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

Sesso

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

Etnia

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

Popolazione pediatrica

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

Danno renale

La farmacocinetica di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil dopo la co-somministrazione delle formulazioni separate o come combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil non è stata studiata in pazienti infetti da HIV e con danno renale.

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

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

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

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

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

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

Compromissione epatica

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

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

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

Un'unica dose di tenofovir disoproxil 245 mg è stata somministrata a pazienti non infetti da HIV con vari gradi di compromissione epatica come definito dalla classificazione CPT. La farmacocinetica di

tenofovir non è risultata sostanzialmente modificata nei soggetti con compromissione epatica: ciò suggerisce che non è necessario un adattamento della dose di tenofovir disoproxil in questi soggetti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Efavirenz non è risultato mutageno o clastogenico nelle analisi convenzionali di genotossicità. Gli studi di carcinogenesi hanno mostrato un aumento dell'incidenza di tumori epatici e polmonari nei topi di sesso femminile, ma non in quelli di sesso maschile. Il meccanismo di formazione del tumore e la potenziale rilevanza per l'uomo non sono noti. Studi di carcinogenesi in topi di sesso maschile e in ratti di sesso maschile e femminile hanno avuto esito negativo.

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

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 della riproduzione e dello 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 \geq 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 (\geq 40 volte l'esposizione dei pazienti). I risultati degli studi effettuati su ratti e scimmie suggeriscono una riduzione dell'assorbimento intestinale di fosfato correlata alla sostanza, con potenziale riduzione secondaria della BMD.

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460)
Croscarmellosa sodica, Tipo A (E468)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Sodio laurilsolfato (E487)
Magnesio stearato (E470b)
Poloxamer 407
Ossido di ferro rosso (E172)

Film di rivestimento

Poli(vinil alcol) (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Dopo prima apertura: 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura a prova di bambino in polipropilene che contiene 30 compresse rivestite con film e un contenitore plastico (HDPE) che contiene gel di silice

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA); Italia

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

AIC n. 045508013 - "600mg/200mg/245mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone Hdpe

AIC n. 045508025 - "600mg/200mg/245mg Compresse Rivestite Con Film" 90 (3x30) Compresse In Flacone Hdpe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco