

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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).

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film contiene 14,6 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film, di colore rosa, a forma di capsula, di dimensioni 11 mm x 22 mm e liscia su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La dimostrazione dei benefici dell'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/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 l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 5.1). Non sono attualmente disponibili dati derivati da studi clinici con l'associazione 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 dell'associazione efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil in combinazione con altri antiretrovirali.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG è di una compressa, assunta per via orale, una volta al giorno.

Se il paziente dimentica una dose di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG al più presto e proseguire con lo schema posologico abituale. Se il paziente dimentica una dose di Efavirenz, emtricitabina

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

e tenofovir disoproxil EG per oltre 12 ore ed è quasi l'ora della dose successiva, non deve assumere la dose dimenticata e proseguire semplicemente con lo schema posologico abituale.

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

Si raccomanda di assumere Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG, 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG, è necessario tenere presente la lunga emivita di efavirenz (vedere paragrafo 5.2) e la lunga emivita intracellulare di emtricitabina e tenofovir. A causa della variabilità inter-paziente 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.

Aggiustamento della dose: in caso di co-somministrazione di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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

Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG deve essere somministrato con cautela ai pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Danno renale

L'uso di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 dell'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil nei bambini con meno di 18 anni di età non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Le compresse di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG devono essere inghiottite intere con acqua, una volta al giorno.

4.3. Controindicazioni

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

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

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

Co-somministrazione con 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 San Giovanni (*Hypericum perforatum*) per non rischiare la diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e la diminuzione dell'effetto clinico di efavirenz (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione a pazienti con:

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

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

Tali farmaci includono:

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Co-somministrazione con altri medicinali

In quanto medicinale a combinazione fissa, Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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, Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG non deve essere somministrato in concomitanza con altri analoghi della citidina, come lamivudina (vedere paragrafo 4.5).

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

Questo medicinale non deve essere somministrato con adefovir dipivoxil o con medicinali contenenti tenofovir alafenamide.

La co-somministrazione di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Si sconsiglia la somministrazione concomitante di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG e sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in quanto ci si attende che le concentrazioni plasmatiche di velpatasvir e voxilaprevir diminuiscano in seguito alla co-somministrazione con efavirenz con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.5).

Non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia dell'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil con altri antiretrovirali.

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

Passaggio da un regime antiretrovirale contenente PI

I dati attualmente disponibili indicano che nei pazienti con regime antiretrovirale contenente PI, il passaggio all'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 abbia 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG a stomaco vuoto, preferibilmente al momento di coricarsi.

Malattia epatica

La farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia dell'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non sono state dimostrate in pazienti con significative patologie epatiche di base (vedere paragrafo 5.2). Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 (terapia antiretrovirale di associazione, 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG deve essere valutato alla luce del rischio potenziale di una tossicità

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

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 dell'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite. I pazienti co-infetti da HIV e HBV che hanno interrotto la somministrazione di questo medicinale, 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG. Se appropriato, può essere giustificata la ripresa della terapia per l'epatite B. Nei pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto l'esacerbazione dell'epatite post-trattamento può condurre a scompenso epatico.

Prolungamento del QTc

È stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc con l'uso di efavirenz (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Prendere in considerazione delle alternative alla combinazione a dose fissa efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil nei pazienti a maggiore rischio di torsioni di punta o nei pazienti che ricevono farmaci con un noto rischio di torsioni di punta.

Sintomi psichiatrici

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

Sintomi a carico del sistema nervoso

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

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

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 fenobarbitale, 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

L'uso di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG non è raccomandato nei pazienti con moderato o grave danno renale (clearance della creatinina < 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 4.2 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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, ipofosfatemica 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG, 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG è un medicinale di combinazione e poiché l'intervallo posologico dei singoli componenti non può essere modificato, il trattamento con questo medicinale 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG, o nel caso in cui fosse necessario un adattamento della 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 biomarker 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.

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

In altri studi (prospettici e trasversali), le diminuzioni più marcate della DMO 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 dell'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil sono state segnalate eruzioni cutanee da lieve a moderate. 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG deve essere sospesa in pazienti con eruzioni cutanee gravi associate a pustole, desquamazione, affezione delle mucose o febbre. L'esperienza con 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 abbiano 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 severa al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali, causando gravi condizioni cliniche, o un peggioramento dei sintomi. Generalmente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o i primi mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti in proposito sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

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

Osteonecrosi

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

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

Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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

L'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG deve essere usato con cautela nel trattamento dei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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, Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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, questo medicinale non deve essere somministrato in concomitanza con altri analoghi della citidina, come lamivudina. Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 san Giovanni) che inducono questi enzimi possono causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di efavirenz. L'uso concomitante dell'erba di san 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 interazione 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 delle urine 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

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 a 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 san Giovanni (*Hypericum perforatum*): la co-somministrazione di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG ed erba di san Giovanni o preparazioni erboristiche contenenti erba di san Giovanni è controindicata. I livelli plasmatici di efavirenz possono essere ridotti con l'uso concomitante di erba di san Giovanni, per via dell'induzione degli enzimi che metabolizzano i medicinali e/o delle proteine di trasporto da parte dell'erba di san Giovanni. Se un paziente sta già assumendo erba di san 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 san Giovanni. L'effetto induttore dell'erba di san Giovanni può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.3).

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

Uso concomitante non raccomandato

Atazanavir/ritonavir: non sono disponibili dati sufficienti per fornire raccomandazioni posologiche per atazanavir/ritonavir in combinazione con Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG. Pertanto, la co-somministrazione di atazanavir/ritonavir e questo medicinale non è raccomandata (vedere Tabella 1).

Didanosina: la co-somministrazione di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e Tabella 1).

Sofosbuvir/velpatasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: la co-somministrazione di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG e sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e Tabella 1).

Medicinali eliminati per via renale: poiché emtricitabina e tenofovir vengono eliminati principalmente attraverso i reni, la co-somministrazione di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil 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.", e una volta ogni 8 ore come "q8h"). Quando disponibili, gli intervalli di confidenza 90% sono riportati tra parentesi.

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

Tabella 1: Interazioni tra Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG o il suo singolo componente/i suoi singoli componenti e altri medicinali

Medicinale per aree di impiego terapeutico	Effetti sui livelli del medicinale Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANTI-INFETTIVI		
Antivirali per HIV		
Inibitori delle proteasi		
Atazanavir/ritonavir/ Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (da ↓ 42 a ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (da ↓ 50 a ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (da ↓ 46 a ↑ 10) La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir e tenofovir è risultata in una maggiore esposizione a tenofovir. Concentrazioni maggiori di tenofovir possono potenziare gli eventi avversi associati a tenofovir, incluse le patologie renali-	La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir e Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG non è raccomandata
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	

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

<p>Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p> <p>* inferiore alle dosi raccomandate; si prevedono risultati simili con le dosi raccomandate</p>	<p>Darunavir: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (induzione del CYP3A4)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (inibizione del CYP3A4)</p>	<p>Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG, in combinazione con darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno può determinare una C_{min} subottimale di darunavir. Se Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG. Vedere ritonavir nella riga sotto.</p> <p>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.</p>
<p>Darunavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)</p> <p>*inferiore alla dose raccomandata</p>	<p>Darunavir: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%</p>	
<p>Darunavir/ritonavir/Emtricitabina</p>	<p>Interazione non studiata. In base alle differenti vie di eliminazione, non è prevista alcuna interazione.</p>	
<p>Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa.</p>	<p>Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG e fosamprenavir/ritonavir possono essere co-somministrati senza adattamento della dose.</p>
<p>Fosamprenavir/ritonavir/Emtricitabina</p>	<p>Interazione non studiata.</p>	<p>Vedere ritonavir nella riga sotto.</p>
<p>Fosamprenavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil</p>	<p>Interazione non studiata.</p>	
<p>Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)</p>	<p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 a ↓ 47) C_{min}: ↓ 40%</p> <p>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). (Induzione del CYP3A4)</p> <p>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.</p>	<p>Non sono disponibili dati sufficienti per fornire raccomandazioni posologiche per indinavir con l'associazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina/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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG, che indinavir.</p>

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

<p>Indinavir/Emtricitabina (800 mg q8h/200 mg q.d.)</p>	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
<p>Indinavir/Tenofovir disoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)</p>	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
<p>Lopinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>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.</p>	<p>Non sono disponibili dati sufficienti per fornire raccomandazioni per il dosaggio di lopinavir/ritonavir con l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. La co-somministrazione di lopinavir/ritonavir e Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG non è raccomandata.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir capsule molli o soluzione orale/Efavirenz</p> <p>Lopinavir/ritonavir compresse/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)</p>	<p>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).</p> <p>Concentrazioni di Lopinavir: ↓ 30-40%</p> <p>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.</p>	
<p>Lopinavir/ritonavir/Emtricitabina</p>	<p>Interazione non studiata</p>	

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

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% (da ↑ 10 a ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (da ↑ 4 a ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (da ↑ 7 a ↑ 46) (inibizione del metabolismo ossidativo mediato da CYP). Quando efavirenz è stato somministrato con 500 mg o 600 mg di ritonavir due volte al giorno, la combinazione non è stata ben tollerata (ad es. si sono verificati capogiri, nausea, parestesia e aumento dei livelli degli enzimi epatici). Non sono disponibili dati sufficienti sulla tollerabilità di efavirenz in combinazione con bassi dosaggi di ritonavir (100 mg una o due volte al giorno).</p>	La co-somministrazione di ritonavir a dosi di 600 mg e Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG non è raccomandata. Quando Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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.	
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 l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. La co-somministrazione di saquinavir/ritonavir e Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG non è raccomandata. L'uso di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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.)	<p>Maraviroc: AUC_{12h}: ↓ 45% (da ↓ 38 a ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (da ↓ 37 a ↓ 62) Concentrazioni di efavirenz non misurate, nessun effetto previsto</p>	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.)	<p>Maraviroc: AUC_{12h}: ↔ C_{max}: ↔ Concentrazioni di tenofovir non misurate, nessun effetto previsto.</p>	
Maraviroc/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Inibitori dello strand transfer dell'integrasi		

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

Raltegravir/Efavirenz (400 mg dose singola/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (induzione di UGT1A1)	Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG e raltegravir possono essere co-somministrati senza adattamento posologico.
Raltegravir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (meccanismo d'interazione non noto) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
NRTI e NNRTI		
NRTI/Efavirenz	Non sono stati effettuati studi specifici d'interazione tra efavirenz e altri NRTI, ad eccezione di lamivudina, zidovudina e tenofovir disoproxil. Interazioni clinicamente rilevanti non sono state trovate e si ritiene che non esistano, perché gli NRTI vengono metabolizzati per via diversa da quella di efavirenz ed è improbabile che competano per gli stessi enzimi metabolici e per le stesse vie di eliminazione.	Considerata la similarità tra lamivudina ed emtricitabina, un componente di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG, Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG non deve essere co-somministrato con lamivudina (vedere paragrafo 4.4).
NNRTI/Efavirenz	Interazione non studiata	Poiché l'uso di due NNRTI non si è dimostrato vantaggioso in termini di efficacia e sicurezza, la co-somministrazione di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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.	La co-somministrazione di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). L'aumento dell'esposizione sistemica alla didanosina 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 una diminuzione significativa della conta di cellule CD4, possibilmente dovuta ad un'interazione intracellulare che incrementa i livelli di didanosina fosforilata (attiva). La riduzione a 250 mg della dose di didanosina
Didanosina/Efavirenz	Interazione non studiata.	

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

Didanosina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	co-somministrata con tenofovir disoproxil è stata associata ad un'alta percentuale di fallimenti virologici nell'ambito di molte combinazioni testate per il trattamento dell'infezione da HIV-1.
Agenti antivirali del virus dell'epatite C		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg q8h/600 mg q.d.)	<p>Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C_{max}: ↔ 8% C_{min}: ↓ 44%</p> <p>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%.</p>	Le concentrazioni plasmatiche di valle di boceprevir sono state ridotte quando il medicinale è stato somministrato insieme a efavirenz, un componente di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG. L'esito clinico della riduzione osservata delle concentrazioni di valle di boceprevir non è stato valutato direttamente.
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) +</p> <p>Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (da ↓ 41 a ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (da ↓ 41 a ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (da ↓ 43 a ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (da ↑ 77 a ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (da ↑ 56 a ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (da ↑ 137 a ↑ 197)</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse associate con tenofovir disoproxil, inclusi disturbi renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4)

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg q.d./100 mg q.d.) +</p> <p>Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: 38% (↑ 14 a ↑ 67)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (da ↓ 61 a ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (da ↓ 57 a ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (da ↓ 64 a ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (da ↑ 68 a ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (da ↑ 53 a ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (da ↑ 100 a ↑ 143)</p>	<p>Si prevede che la somministrazione concomitante dell'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir riduca le concentrazioni plasmatiche di velpatasvir e voxilaprevir. La co-somministrazione di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG e sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4)</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Interazione non studiata con sofosbuvir/velpatasvir.</p> <p>Prevista: Voxilaprevir ↓</p>	
<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% (da ↓ 40 a ↑ 10)</p> <p>GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (da ↓ 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% (da ↑ 8 a ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	<p>Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG e sofosbuvir possono essere co-somministrati senza un aggiustamento posologico.</p>

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

Simeprevir/Efavirenz (150 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Simeprevir: AUC: ↓ 71% (da ↓ 67 a ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (da ↓ 46 a ↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (da ↓ 88 a ↓ 92)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Nessun effetto (↔) equivale a una riduzione del rapporto medio stimato ≤ 20% o a un aumento del rapporto medio stimato ≤ 25% (Induzione del CYP3A4)</p>	<p>La somministrazione concomitante di simeprevir ed efavirenz, un componente di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG, ha determinato una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di simeprevir a causa dell'induzione del CYP3A da parte di efavirenz, che può determinare una perdita dell'efficacia terapeutica di simeprevir. La co-somministrazione di simeprevir e Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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>	
Simeprevir/Tenofovir disoproxil (150 mg q.d./245 mg q.d.)	<p>Simeprevir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Nessun effetto (↔) equivale a una riduzione del rapporto medio stimato ≤ 20% o a un aumento del rapporto medio stimato ≤ 25%.</p>	
Antibiotici		
Clarithromicina/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	<p>Clarithromicina: AUC: ↓ 39% (da ↓ 30 a ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (da ↓ 15 a ↓ 35) Clarithromicina 14-idrossimetabolita: AUC: ↑ 34% (da ↑ 18 a ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (da ↑ 32 a ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 a ↑ 19) (Induzione del CYP3A4) Il 46% dei volontari non infetti che prendevano efavirenz e claritromicina ha manifestato rash cutanei.</p>	<p>La rilevanza clinica di queste variazioni nei livelli plasmatici di claritromicina non è nota.</p> <p>Possono essere prese in considerazione eventuali alternative alla claritromicina (ad es. azitromicina)</p> <p>Altri antibiotici macrolidi, come l'eritromicina, non sono stati studiati in combinazione con l'associazione a dose fissa di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil.</p>
Clarithromicina/Emtricitabina	<p>Interazione non studiata.</p>	
Clarithromicina/Tenofovir disoproxil	<p>Interazione non studiata.</p>	
Antimicobatterici		
Rifabutina/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Rifabutina: AUC: ↓ 38% (da ↓ 28 a ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (da ↓ 15 a ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (da ↓ 31 a ↓ 56)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>La dose giornaliera di rifabutina deve essere aumentata del 50% quando co-somministrata con Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG. Si consideri l'eventualità di un raddoppiamento della dose di rifabutina nei trattamenti in cui la</p>

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

	C_{min} : ↓ 12% (da ↓ 24 a ↑ 1) (Induzione del CYP3A4)	rifabutina viene somministrata due o tre volte alla settimana in combinazione con Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG. L'effetto clinico di tale aggiustamento della dose non è stato adeguatamente valutato. Nell'aggiustare la dose bisogna considerare la tollerabilità individuale e la risposta virologica (vedere paragrafo 5.2).
Rifabutina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Rifabutina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Rifampicina/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (da ↓ 15 a ↓ 36) C_{max} : ↓ 20% (da ↓ 11 a ↓ 28) C_{min} : ↓ 32% (da ↓ 15 a ↓ 46) (Induzione di CYP3A4 e CYP2B6)	Quando Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 valutato. Nell'aggiustare la dose bisogna considerare la tollerabilità individuale e la risposta virologica (vedere paragrafo 5.2). Non si consiglia alcun adattamento della dose di rifampicina quando co-somministrata a Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG
Rifampicina/Tenofovir disoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicina: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max} : ↔	
Rifampicina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Antimicotici		
Itraconazolo/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itraconazolo: AUC: ↓ 39% (da ↓ 21 a ↓ 53) C_{max} : ↓ 37% (da ↓ 20 a ↓ 51) C_{min} : ↓ 44% (da ↓ 27 a ↓ 58) (riduzione delle concentrazioni di itraconazolo: induzione del CYP3A4) Idrossi-itraconazolo: AUC: ↓ 37% (da ↓ 14 a ↓ 55) C_{max} : ↓ 35% (da ↓ 12 a ↓ 52) C_{min} : ↓ 43% (da ↓ 18 a ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔	
Itraconazolo/Emtricitabina	Interazione non studiata	
Itraconazolo/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata	
Posaconazolo/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posaconazolo: AUC: ↓ 50% C_{max} : ↓ 45% (Induzione del UDP-G)	L'uso concomitante di posaconazolo e Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG deve essere evitato

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

Posaconazolo/Emtricitabina	Interazione non studiata	a meno che i benefici per il paziente superino i rischi.
Posaconazolo/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata	
Voriconazolo/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Voriconazolo: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (inibizione competitiva del metabolismo ossidativo) La co-somministrazione di dosi standard di efavirenz e voriconazolo è controindicata (vedere paragrafo 4.3).	Dal momento che Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG è un medicinale a combinazione e dose fissa, la dose di efavirenz non può essere modificata; pertanto, voriconazolo e Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 del CYP3A4)	Poiché concentrazioni ridotte di artemetere, diidroartemisinina o lumefantrina possono determinare una riduzione dell'efficacia antimalarica, si raccomanda cautela quando vengono co-somministrati Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG e compresse di artemetere/lumefantrina.
Artemetere/Lumefantrina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Artemetere/Lumefantrina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Atovaquone e proguanil cloridrato/Efavirenz (250/100 mg dose singola/600 mg q.d.)	Atovaquone: AUC: ↓ 75% (da ↓ 62 a ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (da ↓ 20 a ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (da ↓ 7 a ↓ 65) C _{max} : ↔	La somministrazione concomitante di atovaquone/proguanil con Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG deve essere evitata.
Atovaquone e proguanil cloridrato/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Atovaquone e proguanil cloridrato/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
ANTICONVULSIVI		
Carbamazepina/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Carbamazepina: AUC: ↓ 27% (da ↓ 20 a ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (da ↓ 15 a ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (da ↓ 24 a ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (da ↓ 32 a ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (da ↓ 15 a ↓ 26)	Non è possibile fornire raccomandazioni di dosaggio per l'uso di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG in combinazione con carbamazepina. In alternativa, si consiglia di prendere in considerazione il trattamento con

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

	<p>C_{min}: ↓ 47% (da ↓ 41 a ↓ 53) (riduzione delle concentrazioni di carbamazepina: induzione del CYP3A4; riduzione delle concentrazioni di efavirenz: induzione di CYP3A4 e CYP2B6) La co-somministrazione di dosi più alte di efavirenz o carbamazepina non è stata studiata.</p>	<p>un altro anticonvulsivo. I livelli plasmatici della carbamazepina devono essere monitorati periodicamente.</p>
Carbamazepina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Carbamazepina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Fenitoina, Fenobarbitale 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, fenobarbitale e altri anticonvulsivi che sono substrati degli isozimi CYP.	In caso di co-somministrazione di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG con un anticonvulsivo che sia un substrato degli isozimi CYP, si devono effettuare controlli periodici dei livelli plasmatici dell'anticonvulsivo.
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.	Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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	
Vigabatin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Interazione non studiata. Non si prevede che esistano interazioni clinicamente significative poiché vigabatin 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.	Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG e vigabatin o gabapentin possono essere co-somministrati senza adattamento di dose.
Vigabatin/Emtricitabina Gabapentin/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Vigabatin/Tenofovir disoproxil Gabapentin/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
ANTICOAGULANTI		
Warfarin/Efavirenz Acenocumarolo/Efavirenz	Interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche e gli effetti di warfarin o acenocumarolo possono aumentare o diminuire per effetto di efavirenz.	Adattamenti di dose di warfarin o acenocumarolo possono essere necessari quando somministrati con Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG.
ANTIDEPRESSIVI		
Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)		
Sertralina/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Sertralina: AUC: ↓ 39% (da ↓ 27 a ↓ 50) C_{max}: ↓ 29% (da ↓ 15 a ↓ 40) C_{min}: ↓ 46% (da ↓ 31 a ↓ 58)</p>	In caso di co-somministrazione con Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG, gli aumenti della dose di sertralina

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

	Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (da ↑ 6 a ↑ 16) C _{min} : ↔ (Induzione del CYP3A4)	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} : ↔	Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG e paroxetina possono essere co-somministrati senza adattamento della dose.
Paroxetina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Paroxetina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Fluoxetina/Efavirenz	Interazione non studiata. Poiché fluoxetina e paroxetina hanno in comune un simile profilo metabolico, ovvero un forte effetto inibitorio del CYP2D6, una simile assenza d'interazione è attesa anche per la fluoxetina.	Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG e fluoxetina possono essere co-somministrati senza adattamento di dose.
Fluoxetina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Fluoxetina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Inibitori della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina		
Bupropione/Efavirenz [150 mg dose singola (a rilascio prolungato)/600 mg q.d.]	Bupropione: AUC: ↓ 55% (↓ 48 a ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 a ↓ 47) Idrossibupropione: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 a ↑ 80) (Induzione del 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.	
FARMACI CARDIOVASCOLARI		
Calcio antagonisti		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (da ↓ 55 a ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (da ↓ 50 a ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (da ↓ 44 a ↓ 75) Desacetil diltiazem: AUC: ↓ 75% (da ↓ 59 a ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (da ↓ 57 a ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (da ↓ 44 a ↓ 75) N-monodesmetil diltiazem: AUC: ↓ 37% (da ↓ 17 a ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (da ↓ 7 a ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (da ↓ 17 a ↓ 52)	In caso di co-somministrazione con Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG, gli aumenti della dose di diltiazem devono essere regolati in base alla risposta clinica (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di diltiazem)

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

	<p>Efavirenz: AUC: ↑ 11% (da ↑ 5 a ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (da ↑ 6 a ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (da ↑ 1 a ↑ 26) (Induzione del CYP3A4) L'aumento dei parametri farmacocinetici di efavirenz non è considerato clinicamente significativo.</p>	
Diltiazem/Emtricitabina	Interazione non studiata	
Diltiazem/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata	
Verapamil, Felodipina, Nifedipina e Nicardipina	<p>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.</p>	<p>Gli adattamenti posologici dei calcio-antagonisti co-somministrati con Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG devono essere effettuati in base alla risposta clinica (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del calcio-antagonista)</p>
MEDICINALI IPOLIPIDEMIZZANTI		
Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi		
Atorvastatina/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Atorvastatina: AUC: ↓ 43% (da ↓ 34 a ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (da ↓ 1 a ↓ 26)</p> <p>2-idrossi atorvastatina: AUC: ↓ 35% (da ↓ 13 a ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (da ↓ 0 a ↓ 23)</p> <p>4- idrossi atorvastatina: AUC: ↓ 4% (da ↓ 0 a ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (da ↓ 9 a ↓ 51)</p> <p>Inibitori attivi totali dell'HMG-CoA reduttasi: AUC: ↓ 34% (da ↓ 21 a ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (da ↓ 2 a ↓ 26)</p>	<p>I livelli di colesterolo devono essere monitorati periodicamente. Adattamenti di dosaggio per atorvastatina possono essere richiesti se co-somministrata con Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di atorvastatina).</p>
Atorvastatina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Atorvastatina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Pravastatina/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Pravastatina: AUC: ↓ 40% (da ↓ 26 a ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (da ↓ 59 a ↑ 12)</p>	<p>I livelli di colesterolo devono essere monitorati periodicamente. Adattamenti di dosaggio per pravastatina possono essere richiesti se co-somministrata con Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di pravastatina)</p>
Pravastatina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Pravastatina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Simvastatina/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Simvastatina: AUC: ↓ 69% (da ↓ 62 a ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (da ↓ 63 a ↓ 79)</p>	<p>I livelli di colesterolo devono essere monitorati periodicamente. Adattamenti di dosaggio per simvastatina</p>

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

	<p>Acido simvastatinico: AUC: ↓ 58% (da ↓ 39 a ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (da ↓ 32 a ↓ 58)</p> <p>Inibitori attivi totali dell'HMG-CoA ridotti: AUC: ↓ 60% (da ↓ 52 a ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (da ↓ 55 a ↓ 78) (Induzione del CYP3A4) La co-somministrazione di efavirenz con atorvastatina, pravastatina o simvastatina non ha influenzato i valori dell'AUC o della C_{max} dell'efavirenz.</p>	<p>possono essere richiesti se co-somministrata con Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di simvastatina)</p>
Simvastatina/Emtricitabina	Interazione non studiata	
Simvastatina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata	
Rosuvastatina/Efavirenz	Interazione non studiata. La rosuvastatina è in gran parte escreta imm modificata con le feci, pertanto l'interazione con efavirenz non è prevista.	Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG e rosuvastatina possono essere co-somministrate senza adattamento di dose
Rosuvastatina/Emtricitabina	Interazione non studiata	
Rosuvastatina/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata	
CONTRACCETTIVI ORMONALI		
<p>Orali: Etinilestradiolo+Norgestimato/Efavirenz (0.035 mg+0.25 mg q.d./600 mg q.d.)</p>	<p>Etinilestradiolo: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (da ↑ 14 a ↓ 25)</p> <p>Norelgestromina (metabolita attivo): AUC: ↓ 64% (da ↓ 62 a ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (da ↓ 39 a ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (da ↓ 79 a ↓ 85)</p> <p>Levonorgestrel (metabolita attivo): AUC: ↓ 83% (da ↓ 79 a ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (da ↓ 77 a ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (da ↓ 80 a ↓ 90) (Induzione del metabolismo)</p> <p>Efavirenz: nessuna interazione clinicamente significativa. La rilevanza clinica di questi effetti non è nota.</p>	<p>È necessario utilizzare un metodo contraccettivo di barriera affidabile in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6).</p>
Etinilestradiolo/Tenofovir disoproxil (-/245 mg q.d.)	<p>Etinilestradiolo: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Norgestimato/Etinilestradiolo/Emtricitabina	Interazione non studiata	
<p>Iniezione: Depomedrossiprogesterone e 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</p>	<p>A causa della carenza di informazioni disponibili, deve essere utilizzato un metodo contraccettivo di barriera affidabile in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere</p>

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

	soggetti non in trattamento con terapia antiretrovirale. Altri sperimentatori hanno avuto risultati simili, sebbene i livelli plasmatici di MPA siano stati più variabili nel secondo studio. In entrambi gli studi, i livelli di progesterone nel plasma nei soggetti in trattamento con efavirenz e DMPA sono rimasti bassi, compatibili con la soppressione dell'ovulazione.	paragrafo 4.6).
DMPA/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
DMPA/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Impianto: Etonogestrel/Efavirenz	Può verificarsi una diminuzione dell'esposizione di etonogestrel (induzione del CYP3A4). Ci sono state segnalazioni post-marketing occasionali di fallimento contraccettivo con etonogestrel nei pazienti esposti ad efavirenz.	È necessario utilizzare un metodo contraccettivo di barriera affidabile in aggiunta ai contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6)
Etonogestrel/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata.	
Etonogestrel/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
IMMUNOSOPPRESSORI		
Immunosoppressori metabolizzati dal CYP3A4 (ad es. ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Interazione non studiata. ↓ esposizione dell'immunosoppressore può essere attesa (induzione del 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG.
Tacrolimus/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (0.1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Tacrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofovir disoproxil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	
OPPIACEI		
Metadone/Efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Metadone: AUC: ↓ 52% (da ↓ 33 a ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (da ↓ 25 a ↓ 59) (Induzione del CYP3A4) In uno studio su utilizzatori di sostanze stupefacenti per via endovenosa infetti da HIV, la co-somministrazione di efavirenz e metadone ha comportato la riduzione dei livelli plasmatici di metadone e la comparsa di segni di astinenza da oppiacei. La dose di metadone è stata aumentata in media del 22% per alleviare i sintomi da astinenza.	La somministrazione concomitante con Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG deve essere evitata a causa del rischio di prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.3).

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

Metadone/Tenofovir disoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Metadone: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nonostante la riduzione nell'esposizione a buprenorfina, nessun paziente ha mostrato i sintomi da astinenza. Adattamenti di dose di buprenorfina possono non essere necessari quando co-somministrata con Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG
Metadone/Emtricitabina	Interazione non studiata	
Buprenorfina/naloxone/Efavirenz	Buprenorfina: AUC: ↓ 50% Norbuprenorfina: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Nessuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante.	
Buprenorfina/naloxone/Emtricitabina	Interazione non studiata	
Buprenorfina/naloxone/Tenofovir disoproxil	Interazione non studiata	

¹ Il principale metabolita circolante di sofosbuvir.

Studi condotti con altri medicinali

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

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Le donne in trattamento con Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG devono evitare la gravidanza. Le donne in età fertile devono eseguire un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con questo medicinale.

Misure contraccettive negli uomini e nelle donne

Durante il trattamento con Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG.

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 fissa 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

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

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).

Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 dell'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil 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 condotti studi sulla capacità di guidare ed usare 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

Riassunto 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 (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 all'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/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, quali eventi rari, danno renale, insufficienza renale e, come evento non comune, tubulopatia renale prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi), che talvolta hanno indotto alterazioni delle

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

ossa (e occasionalmente fratture). Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato nei pazienti che assumono l'associazione 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG con il cibo può aumentare l'esposizione a efavirenz e portare ad un aumento della frequenza delle reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Sintesi in forma di tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate nello studio clinico e nell'esperienza post-marketing con l'associazione 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) dell'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil al(i) quale(i) si attribuiscono le reazioni avverse. Entro ciascun gruppo di frequenze, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come molto **comune** ($\geq 1/10$), **comune** (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non **comune** (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$) o **raro** (da $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$).

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 all'associazione 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 dell'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, comprendono:

- Comune:**
- Anoressia
- Non comune:**
- Secchezza delle fauci
 - Linguaggio incoerente
 - Aumento dell'appetito
 - Riduzione della libido
 - Mialgia

Tabella 2: Reazioni avverse associate all'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil elencate in base al(i) componente(i) 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			Ipfosfatemia ²
Comune	Ipertrigliceridemia ³	Iperglicemia, Ipertrigliceridemia	
Non comuni	Ipercolesterolemia ³		Ipotassiemia ²
Raro			Acidosi lattica
<i>Disturbi psichiatrici:</i>			
Comune	Depressione (grave nell'1,6%) ³ , ansia ³ , sogni anomali ³ , insonnia ³	Sogni anomali, insonnia	

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

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 , aggressività ³ , catatonia ³		
Raro	Suicidio riuscito ^{3,4} , delirio ^{3,4} , nevrosi ^{3,4}		
Patologie del sistema nervoso:			
Molto comune		Cefalea	Capogiri
Comune	Disturbi cerebellari della coordinazione e dell'equilibrio ³ , sonnolenza (2,0%) ³ , cefalea (5,7%) ³ , alterazione dell'attenzione (3,6%) ³ , capogiri (8,5%) ³	Capogiri	Cefalea
Non comune	Convulsioni ³ , amnesia ³ , pensieri anomali ³ , atassia ³ , disturbi della coordinazione ³ , agitazione ³ , tremori		
Patologie dell'occhio:			
Non comune	Visione offuscata		
Patologie dell'orecchio e del labirinto:			
Non comune	Tinnito, vertigini		
Patologie vascolari:			
Non comune	Vampate		
Patologie gastrointestinali:			
Molto comune		Diarrea, nausea	Diarrea, vomito, nausea
Comune	Diarrea, vomito, dolore addominale, nausea	Aumento delle amilasi compresa l'amilasi pancreatica, aumento della lipasi nel siero, vomito, dolore addominale, dispepsia	Dolore addominale, distensione addominale, flatulenza
Non comune	Pancreatite		Pancreatite
Patologie epatobiliari:			
Comune	Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST), aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT), aumento della gamma-glutamyl-transferasi (GGT)	Aumento dell'AST e/o aumento dell'ALT nel siero, iperbilirubinemia	Aumento delle transaminasi
Non comune	Epatite acuta		

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

Rareo	Insufficienza epatica ^{3,4}		Steatosi epatica, epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>			
Molto comune	Eruzione cutanea (moderato-grave, 11,6%, tutti i gradi, 18%) ³		Eruzione cutanea
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
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>			
Molto comune		Creatinichinasi 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 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 categoria di frequenza è stata valutata mediante un calcolo statistico

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

basato sul numero totale di pazienti trattati con efavirenz in studi clinici (n=3.969) oppure esposti a 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 delle reazioni avverse selezionate

Eruzione cutanea: negli studi clinici condotti con efavirenz, le eruzioni cutanee sono state, in genere, eruzioni cutanee maculopapulari da lievi a moderate insorte nelle prime due settimane di terapia con efavirenz. Nella maggior parte dei pazienti, l'eruzione cutanea si è risolta entro un mese senza interrompere la terapia con efavirenz. Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG.

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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG. 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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, compresi 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: poiché Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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).

Acidosi lattica

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

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

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

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

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati di sicurezza sufficienti per i bambini di età inferiore a 18 anni. Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG non è raccomandato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Altre popolazioni speciali

Pazienti anziani: l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG 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 Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG (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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

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 ed 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

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

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*.

Elettrofisiologia cardiaca

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

Attività antivirale *in vitro*

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

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

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 144^a settimana

	Efavirenz+ Emtricitabina + tenofovir disoproxil (N=244)		Efavirenz+lamivudina/ Zidovudina (N=243)	
Analisi della resistenza alla 144 ^a settimana	19		31	
Genotipi nel corso della terapia	19	(100%)	29	(100%)
Resistenza a efavirenz	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	
TAMs2	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 l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/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 ed efavirenz per 144 settimane e sono quindi passati all'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Due pazienti con rebound virologico confermato hanno sviluppato sostituzioni a efavirenz associate alla resistenza a NNRTI, tra cui le sostituzioni K103N, V106V/I/M e Y188Y/C della trascrittasi inversa alla settimana 240 (96 settimane di trattamento con l'associazione a dose

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil) e alla settimana 204 (60 settimane di trattamento con l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil). Un terzo paziente, al momento dell'ingresso nella fase successiva dello studio con associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, presentava sostituzioni preesistenti a efavirenz associate alla resistenza a NNRTI e la sostituzione M184V della trascrittasi inversa associata alla resistenza a emtricitabina; alla settimana 180 (36 settimane di trattamento con l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/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 dell'associazione a dose fissa di emtricitabina/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 l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, assunta a stomaco vuoto. Sono disponibili dati di 286 pazienti passati al trattamento con l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil: 160 hanno ricevuto in precedenza efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil, e 126 hanno ricevuto in precedenza lamivudina, zidovudina (come associazione a dose fissa) ed efavirenz. I pazienti di entrambi i gruppi iniziali di trattamento che hanno poi ricevuto l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil nella fase di estensione in aperto dello studio hanno conservato tassi elevati di soppressione virologica. Dopo 96 settimane di trattamento con l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/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 dell'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/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 (efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil). L'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil è stata somministrata 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 nell'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil e presentavano soppressione virologica da almeno tre mesi al basale. I pazienti sono passati al trattamento con l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/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 all'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/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 l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir è stata somministrata a pazienti con soppressione virologica in terapia antiretrovirale di combinazione

Endpoint	Gruppo di trattamento		Differenza tra l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir e regime iniziale (IC 95%)
	Associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir (N=203) n/N (%)	Proseguimento del regime iniziale (N=97) n/N (%)	

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

Pazienti con HIV-1 RNA < 50 copie/ml			
PVR (KM)	94,5%	85,5%	8.9% (-7,7% a 25,6%)
M=Escluso	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1.2% (-2,3% a 6,7%)
M=Fallito	179/203 (88,2%)	85/97 (87,6%)	0.5% (-7,0% a 9,3%)
LOCF	190/203 (93,6%)	94/97 (96,9%)	-3.3 (-8,3% a 2,7%)
Pazienti con HIV-1 RNA < 200 copie/ml			
PVR (KM)	98,4%	98,9%	-0,5% (-3,2% a 2,2%)
M=Escluso	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% a 4,2%)
M=Fallito	181/203 (89,2%)	87/97 (89,7%)	-0,5% (-7,6% a 7,9%)

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

M: assente

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

Quando i due strati sono stati analizzati separatamente, le percentuali di risposta nello strato con precedente trattamento con PI sono state numericamente inferiori per i pazienti passati all'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil [92,4% verso 94,0% di PVR (analisi di sensibilità) per l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/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-precendente, le percentuali di risposta sono state rispettivamente 98,9% vs 97,4% per l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/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 l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (banca dati pazienti del Kaiser Permanente)

Componenti precedenti dell'associazione 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 l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil in pazienti non pretrattati o in pazienti intensamente pretrattati. Non esistono esperienze cliniche con l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil in pazienti che presentino fallimento virologico nel trattamento antiretrovirale di prima linea o nel trattamento in combinazione con altri antiretrovirali.

Pazienti co-infetti da HIV e HBV

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil nei bambini con meno di 18 anni di età non sono state stabilite.

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

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 dell'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/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%IC)	Test	Riferimento	GMR (%) (90%IC)	Test	Riferimento	GMR (%) (90 IC)
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 ± 3,7 µM (29%) [media ± deviazione standard (DS) (coefficiente di variazione (% CV)], la C_{min} allo steady-state è stata di 5,6 ± 3,2 µM (57%) e l'AUC è stato di 184 ± 73 µM·h (40%).

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

Dopo la somministrazione orale di una dose singola di tenofovir disoproxil 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 ± DS) (%CV) sono stati, rispettivamente, di 296 ± 90 ng/ml (30%) e di 2.287 ± 685 ng·h/ml (30%). La biodisponibilità orale di tenofovir dal tenofovir disoproxil in pazienti a digiuno è stata approssimativamente del 25%.

Effetti del cibo

L'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non è stata studiata in presenza di cibo.

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

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

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

Distribuzione

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

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

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

Biotrasformazione

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

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

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

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

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

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.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Età

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

Sesso di appartenenza

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

Dati limitati 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 l'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil 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 associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/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) a 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.

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

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.

L'uso di Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG non è raccomandato nei pazienti con moderato o grave danno renale (clearance della creatinina < 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 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

La farmacocinetica dell'associazione a dose fissa di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil non è stata studiata nei pazienti infetti da HIV con compromissione epatica. Efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil EG deve essere somministrato con cautela a pazienti con lieve compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

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

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

anencefalia e anoftalmia unilaterale con macroglossia secondaria, un altro micro-oftalmia e un terzo palatoschisi.

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina (E 460)
Croscarmellosa sodica, Tipo A (E468)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Sodio laurilsolfato (E487)
Magnesio stearato (E470b)
Polossamero 407
Ossido di ferro rosso (E172)

Rivestimento

Alcol poli(vinilico) (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

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09

2 anni.

Dopo prima apertura: 30 giorni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia 6, 20136 Milano

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

AIC n. 045507011 - "600 mg/200 mg/245 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 045507023 - "600 mg/200 mg/245 mg compresse rivestite con film" 90 (3x30) compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 Giugno 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Tracked changes = IB/04

Tracked changes = IB/05

Tracked changes = IB/09