

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (come maleato).

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 93,6 mg di lattosio (come monoidrato).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, di colore verde chiaro, a forma di capsula, biconvessa, di dimensioni di 19,80 mm × 9,00 mm, con impresso 'M' su un lato ed 'ETD' sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Trattamento dell'infezione da HIV-1:

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

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan è inoltre indicato per il trattamento di adolescenti con infezione da HIV-1 con resistenza agli NRTI o tossicità che precludono l'utilizzo di agenti di prima linea (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

#### Profilassi pre-esposizione (PrEP):

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan è indicato in combinazione con pratiche sessuali sicure per la profilassi pre-esposizione al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 sessualmente trasmessa in adulti e adolescenti ad alto rischio (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan deve essere iniziato da un medico con esperienza nel campo dell'infezione da HIV.

#### Posologia

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

*Prevenzione dell'infezione da HIV in adult e adolescenti a partire da 12 anni di età, del peso di almeno 35 kg:* una compressa, una volta al giorno.

Sono disponibili formulazioni separate di emtricitabina e tenofovir disoproxil per il trattamento dell'infezione da HIV-1 se si rende necessaria l'interruzione o la modifica della dose di uno dei

componenti di Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan. Si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

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

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

### Popolazioni speciali

#### *Anziani:*

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

#### *Compromissione renale*

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

#### Adulti con compromissione renale

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

**Tabella 1: Posologia raccomandata per gli adulti con compromissione renale**

	<b>Trattamento dell'infezione da HIV-1</b>	<b>Profilassi pre-esposizione</b>
Compromissione renale lieve (CrCl 50-80 mL/min)	Dati limitati ottenuti da studi clinici supportano la singola somministrazione giornaliera (vedere paragrafo 4.4).	Dati limitati ottenuti da studi clinici supportano la singola somministrazione giornaliera in individui senza infezione da HIV-1 con CrCl 60–80 mL/min. L'uso non è raccomandato in individui senza infezione da HIV-1 con CrCl < 60 mL/min, perché non è stato studiato in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
Compromissione renale moderata (CrCl 30-49 mL/min)	La somministrazione ogni 48 ore è raccomandata sulla base dei modelli elaborati da dati di farmacocinetica a dose singola con emtricitabina e tenofovir disoproxil in soggetti non infetti da HIV con diversi livelli di compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).	L'uso non è raccomandato in questa popolazione.
Compromissione renale grave (CrCl <30 mL/min) e pazienti in emodialisi	Non è raccomandato in quanto l'appropriata riduzione della dose non può essere ottenuta con le compresse dell'associazione.	L'uso non è raccomandato in questa popolazione.

#### *Pazienti pediatrici con compromissione renale:*

L'uso non è raccomandato in individui di età inferiore a 18 anni con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione della funzione epatica*

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### Modo di somministrazione

Somministrazione orale. È preferibile assumere Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan con il cibo.

Le compresse rivestite con film possono essere disciolte in circa 100 mL di acqua, succo d'arancia o succo d'uva e assunte immediatamente.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Uso per la profilassi pre-esposizione in individui con stato HIV-1 non noto o positivo.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### *Trasmissione dell'HIV*

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

#### Pazienti che presentano ceppi di HIV-1 con mutazioni

L'uso di emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere evitato in pazienti con esperienze di trattamento antiretrovirale che presentano ceppi HIV-1 con la mutazione K65R (vedere paragrafo 5.1).

#### Strategia globale di prevenzione dell'infezione da HIV-1

Emtricitabina/tenofovir disoproxil non è sempre efficace nel prevenire l'acquisizione dell'infezione da HIV-1. Non è noto dopo quanto tempo dall'inizio della terapia con emtricitabina/tenofovir disoproxil cominci la protezione.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere utilizzato per la profilassi pre-esposizione solo come parte di una strategia globale di prevenzione dell'infezione da HIV-1, incluso l'uso di altre misure di prevenzione dell'HIV-1 (per es., l'uso costante e corretto del preservativo, la conoscenza dello stato HIV-1, l'analisi regolare per altre malattie sessualmente trasmesse).

#### *Rischio di resistenza con infezione da HIV-1 non diagnosticata*

Emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere utilizzato solo per ridurre il rischio di contrarre l'infezione di HIV-1 in individui con confermata assenza di infezione da HIV (vedere paragrafo 4.3). Durante l'assunzione di emtricitabina/tenofovir disoproxil per la profilassi pre-esposizione l'assenza di infezione da HIV deve essere riconfermata a intervalli regolari (per es., almeno ogni 3 mesi) mediante un test combinato antigene/anticorpo.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil da solo non costituisce un regime completo per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e in individui con infezione da HIV-1 non diagnosticata, che assumevano solo emtricitabina/tenofovir disoproxil, sono insorte mutazioni del virus HIV-1 che conferivano resistenza.

Se sono presenti sintomi clinici coerenti con l'infezione virale acuta e si sospettano esposizioni a HIV-1 recenti (<1 mese), è necessario ritardare l'uso di emtricitabina/tenofovir disoproxil di almeno un mese e riconfermare lo stato HIV-1 prima di iniziare la profilassi pre-esposizione con emtricitabina/tenofovir disoproxil.

#### *Importanza dell'aderenza al regime*

L'efficacia di emtricitabina/tenofovir disoproxil nella riduzione del rischio di contrarre l'infezione da HIV-1 è strettamente correlata all'aderenza al regime, come dimostrato dai livelli ematici del farmaco (vedere paragrafo 5.1). Ai soggetti non infetti da HIV-1 deve essere consigliato ad intervalli frequenti di aderire strettamente alla posologia giornaliera raccomandata di emtricitabina/tenofovir disoproxil.

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

I pazienti con infezione da HIV-1 ed epatite cronica B o C sottoposti a trattamento con terapia antiretrovirale presentano un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali. I medici devono fare riferimento alle attuali linee guida terapeutiche per il trattamento dell'infezione da HIV in pazienti co-infetti con virus dell'epatite B (HBV) o virus dell'epatite C (HCV).

La sicurezza e l'efficacia di emtricitabina/tenofovir disoproxil per la profilassi pre-esposizione in pazienti con infezione da HBV o HCV non sono state determinate.

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

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

Nei pazienti infetti da HBV, l'interruzione della terapia con emtricitabina/tenofovir disoproxil può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite. I pazienti infetti da HBV, che hanno interrotto la terapia con emtricitabina/tenofovir disoproxil, devono essere tenuti sotto stretta osservazione, con un *follow up* sia clinico che di laboratorio, per almeno diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Se appropriato, può essere giustificata la ripresa della terapia per l'epatite B. Nei pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto l'esacerbazione dell'epatite post-trattamento può condurre a scompenso epatico.

#### Malattia epatica

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

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

## Effetti a livello renale e osseo negli adulti

### *Effetti a livello renale*

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

### *Monitoraggio della funzionalità renale*

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

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

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

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

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

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

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

### *Gestione della funzionalità renale nella PrEP*

Emtricitabina/tenofovir disoproxil non è stato studiato in individui senza infezione da HIV-1 con clearance della creatinina < 60 mL/min, pertanto non si raccomanda l'uso in questa popolazione. Se il fosfato sierico è < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) o la clearance della creatinina scende a valori < 60 mL/min in un soggetto che stia ricevendo emtricitabina/tenofovir disoproxil come profilassi pre-esposizione, la funzionalità renale deve essere valutata nuovamente entro una settimana misurando anche la glicemia

e le concentrazioni del potassio sierico e del glucosio urinario (vedere paragrafo 4.8, tubulopatia prossimale). Si deve prendere in considerazione l'interruzione dell'uso di emtricitabina/tenofovir disoproxil in soggetti in cui la clearance della creatinina scende a valori <60 mL/min o la concentrazione di fosfato sierico scende a valori <1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). L'interruzione dell'assunzione di emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere valutata anche nel caso di riduzione progressiva della funzionalità renale senza altre cause identificate.

#### Effetti a livello osseo

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

Tenofovir disoproxil può causare anche una riduzione della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD).

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

#### *Trattamento dell'infezione da HIV-1:*

In uno studio controllato condotto per 144 settimane (GS-99-903), in cui tenofovir disoproxil è stato comparato con stavudina in associazione con lamivudina ed efavirenz in pazienti non precedentemente trattati con antiretrovirali, sono state osservate lievi diminuzioni della BMD nell'anca e nella spina dorsale in entrambi i gruppi. Le diminuzioni della BMD nella spina dorsale e le variazioni dal basale nei bio-markers ossei sono state significativamente superiori nel gruppo trattato con tenofovir disoproxil alla 144<sup>a</sup> settimana. Le diminuzioni della BMD dell'anca sono state significativamente più elevate in questo gruppo fino alla 96<sup>a</sup> settimana. Tuttavia, in questo studio non è stato rilevato un aumento del rischio di fratture o l'evidenza di rilevanti anomalie delle ossa dopo 144 settimane di trattamento.

In altri studi (prospettici e trasversali), le diminuzioni più marcate della BMD sono state osservate in pazienti trattati con tenofovir disoproxil come parte di un regime contenente un inibitore della proteasi boosterato. In generale, alla luce delle anomalie delle ossa associate a tenofovir disoproxil e delle limitazioni dei dati a lungo termine sull'impatto di tenofovir disoproxil sulla salute ossea e il rischio di fratture, per i pazienti con osteoporosi che presentano un alto rischio di fratture devono essere presi in considerazione regimi terapeutici alternativi.

#### *Profilassi pre-esposizione*

In studi clinici su individui senza infezione da HIV-1 si sono osservate lievi riduzioni di BMD. In uno studio su 498 uomini i cambiamenti medi dal basale alla settimana 24 in BMD variavano da -0,4% a -1,0% tra anca, colonna, collo femorale e trocantere nei soggetti che ricevevano ogni giorno la profilassi con emtricitabina/tenofovir disoproxil (n = 247) rispetto al placebo (n = 251).

#### Effetti a livello renale e osseo nella popolazione pediatrica

Vi sono incertezze associate agli effetti a lungo termine a livello renale e osseo di tenofovir disoproxil durante il trattamento dell'infezione da HIV-1 nella popolazione pediatrica e agli effetti a lungo termine di emtricitabina/tenofovir disoproxil a livello renale e osseo quando utilizzato per la profilassi pre-esposizione in adolescenti non infetti (vedere paragrafo 5.1). Inoltre, la reversibilità della tossicità renale dopo l'interruzione di tenofovir disoproxil per il trattamento dell'HIV-1 o dopo l'interruzione di emtricitabina/tenofovir disoproxil per la profilassi pre-esposizione non può essere verificata completamente.

Si raccomanda un approccio multidisciplinare per valutare il rapporto rischio/beneficio dell'uso di emtricitabina/tenofovir disoproxil per il trattamento dell'infezione da HIV-1 o per la profilassi pre-esposizione, decidere il monitoraggio appropriato durante il trattamento (inclusa la decisione di sospendere il trattamento) e considerare la necessità di integrazione caso per caso.

Quando emtricitabina/tenofovir disoproxil viene utilizzato per la profilassi pre-esposizione, gli individui devono essere rivalutati ad ogni visita per verificare se restano ad alto rischio di infezione da HIV-1. Il rischio di infezione da HIV-1 deve essere bilanciato contro i potenziali effetti a livello renale e osseo derivanti dall'uso a lungo termine di emtricitabina/tenofovir disoproxil.

#### Effetti a livello renale

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

#### Monitoraggio della funzionalità renale

La funzionalità renale (clearance della creatinina e fosfato sierico) deve essere valutata prima di iniziare emtricitabina/tenofovir disoproxil per il trattamento dell'HIV-1 o per la profilassi pre-esposizione e deve essere monitorata durante l'uso analogamente agli adulti (vedere sopra).

#### Gestione della funzionalità renale

Se il fosfato sierico è < 3,0 mg/dL (0,96 mmol/L) in un paziente pediatrico che assume emtricitabina/tenofovir disoproxil, la funzionalità renale deve essere valutata nuovamente entro una settimana, includendo la misurazione delle concentrazioni di glucosio, potassio ematico e di glucosio nelle urine (vedere paragrafo 4.8, tubulopatia prossimale). Se si sospettano o rilevano anomalie renali, si deve richiedere un consulto con un nefrologo per prendere in considerazione l'eventualità di interrompere l'uso di emtricitabina/tenofovir disoproxil. L'interruzione dell'uso di emtricitabina/tenofovir disoproxil deve essere presa in considerazione anche in caso di declino progressivo della funzionalità renale qualora non sia stata identificata alcuna altra causa.

#### Co-somministrazione e rischio di tossicità renale

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

#### Compromissione renale

L'uso di emtricitabina/tenofovir disoproxil non è raccomandato in individui di età inferiore a 18 anni con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2). Emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere iniziato in pazienti pediatrici con compromissione renale e deve essere interrotto in pazienti pediatrici che sviluppano una compromissione renale durante la terapia con emtricitabina/tenofovir disoproxil.

#### Effetti a livello osseo

L'uso di tenofovir disoproxil può causare una riduzione della BMD. Sono incerti gli effetti dei cambiamenti della BMD associati all'uso di tenofovir disoproxil sulla salute delle ossa a lungo termine e sul rischio futuro di fratture (vedere paragrafo 5.1).

Se si rilevano o sospettano anomalie delle ossa in tutti i pazienti pediatrici durante l'uso di emtricitabina/tenofovir disoproxil, è necessario richiedere un consulto con un endocrinologo e/o un nefrologo.

#### Peso e parametri metabolici

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



### Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

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

### Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali, causando condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e 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 epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

### Infezioni opportunistiche

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

### Osteonecrosi

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

### Co-somministrazione di altri medicinali

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

Dopo l'inizio della somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) multipli o a dosi elevate, sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta in pazienti infetti da HIV-1 trattati con tenofovir disoproxil che presentavano fattori di rischio di disfunzioni renale. Se emtricitabina/tenofovir disoproxil viene somministrato congiuntamente a un FANS, si deve controllare in modo adeguato la funzione renale.

In pazienti infetti da HIV-1 che ricevevano tenofovir disoproxil in associazione a un inibitore della proteasi boosterato con ritonavir o cobicistat è stato segnalato un rischio più elevato di

compromissione renale. In questi pazienti è richiesto un controllo accurato della funzione renale (vedere paragrafo 4.5). In pazienti infetti da HIV-1 con fattori di rischio renali, la co-somministrazione di tenofovir disoproxil con un inibitore della proteasi boosterato deve essere valutata con attenzione.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere somministrato contemporaneamente ad altri medicinali contenenti emtricitabina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide o altri analoghi della citidina, come lamivudina (vedere paragrafo 4.5). Emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere somministrato contemporaneamente ad adefovir dipivoxil.

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

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

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

*Co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina*

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

#### Tripla terapia nucleosidica

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

#### Anziani

Emtricitabina/tenofovir disoproxil non è stato studiato in soggetti di età superiore a 65 anni. Nei soggetti di età superiore a 65 anni, la ridotta funzionalità renale è più probabile, pertanto la somministrazione di emtricitabina/tenofovir disoproxil alle persone anziane deve essere effettuata con cautela.

#### Eccipienti

Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Poiché le compresse di combinazione a dose fissa di emtricitabina/tenofovir disoproxil contengono emtricitabina e tenofovir disoproxil, qualsiasi interazione che sia stata osservata con questi principi

attivi può anche verificarsi con la combinazione a dose fissa. Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

La farmacocinetica dello *steady state* di emtricitabina e di tenofovir non è stata modificata dalla somministrazione contemporanea rispetto ai singoli farmaci dosati singolarmente.

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

#### Terapie concomitanti non raccomandate

Emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti emtricitabina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide o altri analoghi della citidina, come lamivudina (vedere paragrafo 4.4). Emtricitabina/tenofovir disoproxil non deve essere somministrato in concomitanza con adefovir dipivoxil.

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

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

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

#### Altre interazioni

Le interazioni tra emtricitabina/tenofovir disoproxil o il suo singolo componente/i suoi singoli componenti e altri medicinali sono riportate nella seguente Tabella 2 (l'aumento è indicato come "↑", la diminuzione come "↓", nessuna variazione come "↔", due volte al giorno come "b.i.d.", una volta al giorno come "q.d."). Quando disponibili, gli intervalli di confidenza 90% sono riportati tra parentesi.

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

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con emtricitabina/tenofovir disoproxil (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>ANTI-INFETTIVI</b>		
<b>Antiretrovirali</b>		
<b>Inibitori delle proteasi</b>		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (da ↓ 42 a ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (da ↓ 50 a ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (da ↓ 46 a ↑ 10)  Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con emtricitabina/tenofovir disoproxil (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 32% (da ↑ 25 a ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (da ↑ 37 a ↑ 66)	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
<b>NRTI</b>		
Didanosina/Tenofovir disoproxil	La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina ha comportato un aumento pari al 40-60% dell'esposizione sistemica alla didanosina.	Non è raccomandata la somministrazione contemporanea di emtricitabina/tenofovir disoproxil e didanosina (vedere paragrafo 4.4). L'aumento dell'esposizione sistemica alla didanosina può aumentare il rischio di reazioni avverse correlate alla didanosina. Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina alla dose giornaliera di 400 mg è stata associata ad una diminuzione significativa della conta di cellule CD4, possibilmente dovuta ad un'interazione intracellulare che incrementa i livelli di didanosina fosforilata (attiva). La riduzione a 250 mg della dose di didanosina co-somministrata con tenofovir disoproxil è stata associata ad un'alta percentuale di fallimenti virologici nell'ambito di molte combinazioni testate per il trattamento dell'infezione da HIV-1.
Didanosina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Lamivudina/Tenofovir disoproxil	Lamivudina: AUC: ↓ 3% (da ↓ 8% a ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (da ↓ 44 a ↓ 12) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 4% (da ↓ 15 a ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102% (da ↓ 96 a ↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	Lamivudina e emtricitabina/tenofovir disoproxil non devono essere somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.4).

<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)</b>	<b>Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con emtricitabina/tenofovir disoproxil (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Efavirenz/Tenofovir disoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (da ↓ 7 a ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4% (da ↓ 9 a ↑ 2) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 1% (da ↓ 8 a ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (da ↓ 6 a ↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di efavirenz.
<b>ANTI-INFETTIVI</b>		
<b>Agenti antivirali del virus dell'epatite B (HBV)</b>		
Adefovir dipivoxil /Tenofovir disoproxil	Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11% (da ↓ 14 a ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (da ↓ 13 a ↓ 0) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↓ 2% (da ↓ 5 a ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1% (da ↓ 7 a ↑ 6) C <sub>min</sub> : NC	Adefovir dipivoxil e emtricitabina/tenofovir disoproxil non devono essere somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.4).
<b>Agenti antivirali del virus dell'epatite C (HCV)</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (da ↑ 74 a ↑ 121) C <sub>max</sub> : ↑ 68% (da ↑ 54 a ↑ 84) C <sub>min</sub> : ↑ 118% (da ↑ 91 a ↑ 150)  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42% (da ↑ 34 a ↑ 49)  Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63% (da ↑ 45 a ↑ 84)  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45% (da ↑ 27 a ↑ 64)  Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 47% (da ↑ 37 a ↑ 58) C <sub>min</sub> : ↑ 47% (da ↑ 38 a ↑ 57)	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivanti dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e atazanavir/ritonavir possono aumentare le reazioni avverse legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).  L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con emtricitabina/tenofovir disoproxil (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (da ↓ 35 a ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (da ↓ 48 a ↓ 25)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48% (da ↑ 34 a ↑ 63)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (da ↑ 42 a ↑ 59) C<sub>max</sub>: ↑ 64% (da ↑ 54 a ↑ 74) C<sub>min</sub>: ↑ 59% (da ↑ 49 a ↑ 70)</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivanti dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e darunavir/ritonavir possono aumentare le reazioni avverse legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con emtricitabina/tenofovir disoproxil (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (da ↓ 41 a ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (da ↓ 41 a ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (da ↓ 43 a ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (da ↑ 77 a ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79% (da ↑ 56 a ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 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, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (da ↑ 31 a ↑ 50) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91% (da ↑ 74 a ↑ 110)</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con emtricitabina/tenofovir disoproxil (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% (da ↑ 59 a ↑ 71) C<sub>max</sub>: ↑ 61% (da ↑ 51 a ↑ 72) C<sub>min</sub>: ↑ 115% (da ↑ 105 a ↑ 126)</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).



Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con emtricitabina/tenofovir disoproxil (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (da ↑ 37 a ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (da ↑ 123 a ↑ 164) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (da ↑ 41 a ↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ 301% (da ↑ 257 a ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39% (da ↑ 20 a ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29% (da ↑ 15 a ↑ 44)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% (da ↑ 43 a ↑ 68) C<sub>min</sub>: ↑ 39% (da ↑ 31 a ↑ 48)</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivanti dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e atazanavir/ritonavir può aumentare le reazioni avverse legate a tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con emtricitabina/tenofovir disoproxil (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 28% (da ↓ 34 a ↓ 20) C<sub>max</sub>: ↑ 38% (da ↓ 46 a ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% (da ↓ 35 a ↓ 11) C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% (da ↑ 33 a ↑ 44) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (da ↑ 45 a ↑ 66) C<sub>min</sub>: ↑ 52% (da ↑ 45 a ↑ 59)</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivanti dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e darunavir/ritonavir può aumentare le reazioni avverse legate a tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con emtricitabina/tenofovir disoproxil (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (da ↓ 36 a ↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41% (da ↓ 51 a ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% (da ↓ 41 a ↓ 17) C<sub>min</sub>: ↑ 63% (da ↑ 43 a ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% (da ↑ 27 a ↑ 57) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivanti dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e lopinavir/ritonavir può aumentare le reazioni avverse legate a tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con emtricitabina/tenofovir disoproxil (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21% (da ↓ 58 a ↑ 48)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (da ↑ 34 a ↑ 45) C<sub>max</sub>: ↑ 46% (da ↑ 39 a ↑ 54) C<sub>min</sub>: ↑ 70% (da ↑ 61 a ↑ 79)</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38% (da ↑ 14 a ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (da ↓ 61 a ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (da ↓ 57 a ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57% (da ↓ 64 a ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (da ↑ 68 a ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77% (da ↑ 53 a ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121% (da ↑ 100 a ↑ 143)</p>	Si prevede che la co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir ed efavirenz diminuisca le concentrazioni plasmatiche di velpatasvir. La co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir con regimi contenenti efavirenz non è raccomandata.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con emtricitabina/tenofovir disoproxil (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (da ↑ 34 a ↑ 46) C<sub>max</sub>: ↑ 44% (da ↑ 33 a ↑ 55) C<sub>min</sub>: ↑ 84% (da ↑ 76 a ↑ 92)</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con emtricitabina/tenofovir disoproxil (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> : AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni avverse legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat). L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con emtricitabina/tenofovir disoproxil (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19% (da ↓ 40 a ↑ 10)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% (da ↓ 30 a ↑ 16)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% (da ↑ 8 a ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Ribavirina/Tenofovir disoproxil	Ribavirina: AUC: ↑ 26% (da ↑ 20 a ↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (da ↓ 11 a ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di ribavirina.
<b>Agenti antivirali dell'herpes virus</b>		
Famciclovir/Emtricitabina	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (da ↓ 16 a ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (da ↓ 22 a ↑ 11) C <sub>min</sub> : NC  Emtricitabina: AUC: ↓ 7% (da ↓ 13 a ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (da ↓ 20 a ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di famciclovir.
<b>Antimicrobatterici</b>		
Rifampicina /Tenofovir disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (da ↓ 16 a ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16% (da ↓ 22 a ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15% (da ↓ 12 a ↓ 9)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>		
Norgestimato/Etinil estradiolo/ Tenofovir disoproxil	Norgestimato: AUC: ↓ 4% (da ↓ 32 a ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (da ↓ 27 a ↑ 24) C <sub>min</sub> : NC  Etinil estradiolo: AUC: ↓ 4% (da ↓ 9 a ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6% (da ↓ 13 a ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2% (da ↓ 9 a ↑ 6)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di norgestimato/etinil estradiolo.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con emtricitabina/tenofovir disoproxil (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil/Emtricitabina	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (da ↓ 3 a ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3% (da ↓ 3 a ↑ 9) C <sub>min</sub> : NC  Emtricitabina: AUC: ↓ 5% (da ↓ 9 a ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (da ↓ 17 a ↓ 5) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↑ 6% (da ↓ 1 a ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13% (da ↑ 1 a ↑ 27) C <sub>min</sub> : NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di tacrolimus.
<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>		
Metadone/Tenofovir disoproxil	Metadone: AUC: ↑ 5% (da ↓ 2 a ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5% (da ↓ 3 a ↑ 14) C <sub>min</sub> : NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di metadone.

NC = non calcolato

N/A = non applicabile

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

<sup>2</sup> Il principale metabolita circolante di sofosbuvir.

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

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

### Allattamento

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

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

### Fertilità

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



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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, i soggetti devono essere informati che sono stati riportati episodi di capogiri durante il trattamento sia con emtricitabina sia con tenofovir disoproxil.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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

*Profilassi pre-esposizione:* Non sono state identificate nuove reazioni avverse a emtricitabina/tenofovir disoproxil in due studi randomizzati, controllati con placebo (iPrEx, Partners PrEP), in cui 2.830 adulti senza infezione da HIV-1 ricevevano emtricitabina/tenofovir disoproxil una volta al giorno per la profilassi pre-esposizione. I pazienti erano stati seguiti per una media di 71 settimane e 87 settimane, rispettivamente. La reazione avversa più frequente nel gruppo emtricitabina/tenofovir disoproxil dello studio iPrEx è stata la cefalea (1%).

##### Tabella delle reazioni avverse

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

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

Frequenza	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>		
Comune:	neutropenia	
Non comune:	anemia <sup>2</sup>	
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>		
Comune:	reazione allergica	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>		
Molto comune:		ipofosfatemia <sup>1</sup>
Comune:	iperglicemia, ipertrigliceridemia	
Non comune:		ipocaliemia <sup>1</sup>
Raro:		acidosi lattica
<i>Disturbi psichiatrici:</i>		
Comune:	insonnia, incubi	
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>		
Molto comune:	cefalea	capogiri
Comune:	capogiri	cefalea

<b>Frequenza</b>	<b>Emtricitabina</b>	<b>Tenofovir disoproxil</b>
<i>Patologie gastrointestinali:</i>		
Molto comune:	diarrea, nausea	diarrea, vomito, nausea
Comune:	aumento dell'amilasi inclusa elevata amilasi pancreatica, aumento della lipasi sierica, vomito, dolori addominali, dispepsia	dolori addominali, distensione addominale, flatulenza
Non comune:		pancreatite
<i>Patologie epatobiliari:</i>		
Comune:	aumento dell'aspartato aminotransferasi nel siero (AST) e/o aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) nel siero, iperbilirubinaemia	aumento delle transaminasi
Raro:		steatosi epatica, epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>		
Molto comune:		rash
Comune:	rash vescicoloboloso, rash pustoloso, rash maculopapuloso, rash, prurito, orticaria, alterazione del colorito cutaneo (iperpigmentazione) <sup>2</sup>	
Non comune:	angioedema <sup>3</sup>	
Raro:		angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>		
Molto comune:	creatinchinasi elevata	
Non comune:		rabdomiolisi <sup>1</sup> , debolezza muscolare <sup>1</sup>
Raro:		osteomalacia (che si è manifestata come dolore osseo e raramente ha contribuito a fratture) <sup>1,3</sup> , miopatia <sup>1</sup>
<i>Patologie renali e urinarie:</i>		
Non comune:		aumento della creatinina, proteinuria, tubulopatia renale prossimale inclusa la sindrome di Fanconi
Raro:		insufficienza renale (acuta e cronica), necrosi tubulare acuta, nefrite (inclusa nefrite interstiziale acuta) <sup>3</sup> , diabete insipido nefrogenico
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>		
Molto comune:		astenia
Comune:	dolore, astenia	

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

<sup>2</sup> Nei pazienti pediatrici si è osservata comunemente anemia e molto comunemente alterazioni del colore cutaneo (aumento della pigmentazione) quando trattati con emtricitabina.

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

## Descrizione di alcune reazioni avverse

### *Compromissione renale*

Poiché emtricitabina/tenofovir disoproxil può causare un danno renale, si raccomanda il monitoraggio della funzione renale (vedere paragrafo 4.4). La tubulopatia renale prossimale si è generalmente risolta o è migliorata in seguito a interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil. In alcuni pazienti infetti da HIV-1, tuttavia, la riduzione della clearance della creatinina non si è risolta completamente malgrado l'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil. Nei pazienti a rischio di compromissione renale (come i pazienti con fattori di rischio renali al basale, malattia da HIV in stato avanzato o i pazienti che assumono contemporaneamente medicinali nefrotossici) è più probabile che il ripristino della funzione renale sia incompleto malgrado l'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.4).

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

### *Osteonecrosi*

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

### Popolazione pediatrica

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

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

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

Nello studio GS-US-104-0352, 89 pazienti pediatrici infetti da HIV-1 con un'età mediana di 7 anni (intervallo da 2 a 15 anni) sono stati esposti a tenofovir disoproxil per un periodo mediano di 331 settimane. Otto degli 89 pazienti (9,0%) hanno interrotto il farmaco in studio a causa di eventi avversi renali. Cinque soggetti (5,6%) hanno avuto risultati delle analisi di laboratorio clinicamente coerenti con una tubulopatia renale prossimale, 4 dei quali hanno interrotto la terapia con tenofovir disoproxil. In sette pazienti si sono riscontrati valori stimati di velocità di filtrazione glomerulare (GFR) tra 70 e 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Tra questi, 3 pazienti hanno manifestato un declino clinicamente

significativo nella GFR stimata durante la terapia, migliorato dopo la sospensione di tenofovir disoproxil.

### Altre popolazioni speciali

*Soggetti con compromissione renale:* Dal momento che tenofovir disoproxil può causare tossicità renale, si raccomanda il monitoraggio stretto della funzione renale negli adulti con compromissione renale trattati con emtricitabina/tenofovir disoproxil (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2). L'uso di emtricitabina/tenofovir disoproxil non è raccomandato in individui di età inferiore a 18 anni con compromissione renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

*Esacerbazioni dell'epatite dopo interruzione del trattamento:* Nei pazienti infetti da HBV, dopo interruzione del trattamento, sono comparse evidenze cliniche e di laboratorio di esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

### Meccanismo d'azione

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

Emtricitabina e tenofovir sono fosforilati dagli enzimi cellulari per formare rispettivamente emtricitabina trifosfato e tenofovir difosfato. Studi *in vitro* hanno dimostrato che sia emtricitabina che tenofovir possono essere completamente fosforilati quando combinati insieme nelle cellule. Emtricitabina trifosfato e tenofovir difosfato inibiscono competitivamente la trascrittasi inversa dell'HIV-1, provocando l'interruzione della catena del DNA.

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

### Attività antivirale *in vitro*

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

### Resistenza

*In vitro*: *In vitro* e in alcuni pazienti infetti da HIV-1 è stata osservata resistenza a causa dello sviluppo della mutazione M184V/I con emtricitabina o della mutazione K65R con tenofovir. I virus resistenti a emtricitabina con mutazione M184V/I hanno presentato resistenza crociata alla lamivudina, ma hanno mantenuto la sensibilità alla didanosina, stavudina, tenofovir e zidovudina. La mutazione K65R può essere anche selezionata da abacavir o didanosina e risultare in una ridotta suscettibilità a questi agenti più lamivudina, emtricitabina e tenofovir. Tenofovir disoproxil deve essere evitato in pazienti HIV-1 che presentano la mutazione K65R. Inoltre, con tenofovir è stata selezionata una sostituzione K70E nella trascrittasi inversa di HIV-1 che determina una suscettibilità leggermente ridotta ad abacavir, emtricitabina, lamivudina e tenofovir. I pazienti con HIV-1 che presentano 3 o più mutazioni associate ad analoghi della timidina (TAMs) che includono sia le mutazioni M41L o L210W della trascrittasi inversa hanno dimostrato ridotta suscettibilità al tenofovir disoproxil.

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

- La mutazione M184/I si è sviluppata in 2 dei 19 (10,5%) ceppi analizzati isolati da pazienti nel gruppo trattato con emtricitabina/tenofovir disoproxil/efavirenz e in 10 dei 29 (34,5%) ceppi analizzati isolati dal gruppo trattato con lamivudina/zidovudina/efavirenz ( $p < 0,05$  test *Fisher Exact* di confronto del gruppo trattato con emtricitabina+tenofovir disoproxil con il gruppo trattato con lamivudina/zidovudina tra tutti i pazienti).
- Nessun virus analizzato conteneva la mutazione K65R o K70E.
- La resistenza genotipica a efavirenz, in predominanza la mutazione K103N, si è sviluppata nel virus di 13 su 19 (68%) pazienti del gruppo trattato con emtricitabina/tenofovir disoproxil/efavirenz e nel virus di 21 su 29 (72%) pazienti del gruppo di confronto.

### Profilassi pre-esposizione *in vivo*

Sono stati analizzati i campioni plasmatici di 2 studi clinici, iPrEx e Partners PrEP, su soggetti senza infezione da HIV-1, per le 4 varianti di HIV-1 che esprimevano sostituzioni di aminoacidi (cioè, K65R, K70E, M184V e M184I) che potenzialmente conferiscono resistenza a tenofovir o ad emtricitabina. Nello studio clinico iPrEx non è stata identificata alcuna variante HIV-1 che esprimeva K65R, K70E, M184V o M184I al momento della sierconversione dei soggetti infettati da HIV-1 dopo l'arruolamento nello studio. In 3 soggetti su 10 con infezione acuta da HIV al momento dell'arruolamento nello studio sono state identificate le mutazioni M184I e M184V nei ceppi HIV di 2 soggetti su 2 del gruppo emtricitabina/tenofovir disoproxil e di 1 degli 8 soggetti del gruppo placebo.

Nello studio clinico Partners PrEP non è stata identificata alcuna variante HIV-1 che esprimeva K65R, K70E, M184V o M184I al momento della sierconversione dei soggetti infettati da HIV-1 durante lo studio. In 2 dei 14 soggetti con infezione acuta da HIV all'arruolamento nello studio, è stata identificata la mutazione K65R nell'HIV di 1 soggetto su 5 nel gruppo tenofovir disoproxil 245 mg e la mutazione M184V (associata a resistenza a emtricitabina) nell'HIV di 1 dei 3 soggetti nel gruppo emtricitabina/tenofovir disoproxil.

## Dati clinici

**Trattamento dell'infezione da HIV-1:** In uno studio clinico in aperto randomizzato (GS-01-934), i pazienti adulti HIV-1 infetti non precedentemente trattati con antiretrovirali, sono stati trattati o con un regime "una volta al giorno" costituito da emtricitabina, tenofovir disoproxil ed efavirenz (n = 255) o con un'associazione a dose fissa composta da lamivudina e zidovudina somministrata due volte al giorno ed efavirenz una volta al giorno (n = 254). I pazienti del gruppo trattato con emtricitabina e tenofovir disoproxil hanno assunto emtricitabina/tenofovir disoproxil ed efavirenz dalla 96<sup>a</sup> alla 144<sup>a</sup> settimana. Al basale i gruppi randomizzati avevano una mediana plasmatica simile di HIV-1 RNA (5,02 e 5,00 log<sub>10</sub> copie/mL) e una conta CD4 (233 e 241 cellule/mm<sup>3</sup>). L'obiettivo primario di efficacia per questo studio era il raggiungimento e il mantenimento di concentrazioni validate di HIV-1 RNA < 400 copie/mL oltre la 48<sup>a</sup> settimana. Secondariamente le analisi di efficacia dopo la 144<sup>a</sup> settimana includevano la percentuale di pazienti con concentrazioni di HIV-1 RNA < 400 o < 50 copie/mL, e variazioni rispetto al basale nella conta delle cellule CD4.

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

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

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

\* I pazienti in trattamento con emtricitabina, tenofovir disoproxil ed efavirenz hanno ricevuto emtricitabina/tenofovir disoproxil più efavirenz dalla 96<sup>a</sup> alla 144<sup>a</sup> settimana.

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

TLOVR = Time to Loss of Virologic Response

<sup>a</sup>: Test Van Elteren

In uno studio randomizzato (M02-418), 190 pazienti adulti non precedentemente trattati con terapia antiretrovirale (*naïve*) sono stati trattati una volta al giorno con emtricitabina e tenofovir disoproxil in combinazione con lopinavir/ritonavir somministrati una o due volte al giorno. A 48 settimane,

rispettivamente il 70% e il 64% dei pazienti hanno mostrato HIV-1 RNA < 50 copie/mL con i regimi di lopinavir/ritonavir una o due volte al giorno. Le variazioni medie nella conta dei CD4 dal basale sono state +185 cellule/mm<sup>3</sup> e +196 cellule/mm<sup>3</sup> rispettivamente.

La limitata esperienza in pazienti co-infetti con HIV e HBV suggerisce che il trattamento con emtricitabina o tenofovir disoproxil nella terapia antiretrovirale di associazione per controllare l'infezione da HIV provoca una riduzione in HBV DNA (riduzioni di 3 log<sub>10</sub> o da 4 a 5 log<sub>10</sub>, rispettivamente) (vedere paragrafo 4.4).

#### *Profilassi pre-esposizione*

Lo studio iPrEx (CO-US-104-0288) valutava emtricitabina/tenofovir disoproxil o placebo in 2.499 uomini (o donne transessuali) senza infezione da HIV che avevano avuto rapporti sessuali con uomini ed erano considerati ad alto rischio di infezione da HIV. I soggetti sono stati seguiti per 4.237 persone-anni. Le caratteristiche al basale sono riepilogate nella Tabella 5.

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

	<b>Placebo (n = 1248)</b>	<b>Emtricitabina/tenofovir disoproxil (n = 1251)</b>
<b>Età (anni), media (DS)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Etnia, n. (%)</b>		
Nero/afroamericano	97 (8)	117 (9)
Caucasico	208 (17)	223 (18)
Misto/Altro	878 (70)	849 (68)
Asiatico	65 (5)	62 (5)
<b>Etnia ispanica/latina n. (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Fattori di rischio sessuale allo screening</b>		
Numero di partner nelle 12 settimane precedenti, media (DS)	18 (43)	18 (35)
URAI nelle 12 settimane precedenti, n. (%)	753 (60)	732 (59)
URAI con partner HIV+ (o stato non noto) nei 6 mesi precedenti, n. (%)	1009 (81)	992 (79)
Coinvolto in sesso mercenario negli ultimi 6 mesi, n. (%)	510 (41)	517 (41)
Partner HIV+ noto negli ultimi 6 mesi, n. (%)	32 (3)	23 (2)
Sieroreattività alla sifilide, n. (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Infezione sierica da virus dell'Herpes Simplex di tipo 2, n. (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Esterasi leucocitaria urinaria positiva, n. (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = rapporto anale ricettivo non protetto

Nella Tabella 6 sono mostrate le incidenze di sieroconversione di HIV complessiva e nel sottogruppo che segnalava rapporti anali ricettivi non protetti. L'efficacia era strettamente correlata all'aderenza al regime, come rilevato dai livelli plasmatici o intracellulari del farmaco in un studio caso-controllo (Tabella 7).

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

	Placebo	Emtricitabina/tenofovir disoproxil	Valore p <sup>a,b</sup>
<b>Analisi mITT</b>			
Sieroconversioni / n.	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Riduzione del rischio relativo (IC al 95%) <sup>b</sup>	42% (18%, 60%)		
<b>URAI nelle 12 settimane precedenti lo screening, analisi mITT</b>			
Sieroconversioni / n.	72 / 753	34 / 732	0,0349
Riduzione del rischio relativo (IC al 95%) <sup>b</sup>	52% (28%, 68%)		

<sup>a</sup> Valori p in base al test dei ranghi logaritmici. I valori p per URAI si riferiscono all'ipotesi nulla secondo cui l'efficacia differisce tra gli strati (URAI, nessun URAI) del sottogruppo.

<sup>b</sup> La riduzione del rischio relativo calcolata per mITT in base all'incidenza di sierconversioni, verificatesi dopo il basale fino alla prima visita post-trattamento (circa 1 mese dopo l'ultima consegna del farmaco dello studio).

**Tabella 7: Efficacia e non aderenza al regime nello studio CO-US-104-0288 (iPrEx, analisi caso-controllo corrispondenti)**

Coorte	Farmaco rilevato	Farmaco non rilevato	Riduzione del rischio relativo (IC al 95% a due code) <sup>a</sup>
Soggetti HIV positivi	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Soggetti di controllo HIV negativi corrispondenti	63 (44%)	81 (56%)	–

<sup>a</sup> La riduzione del rischio relativo calcolata sull'incidenza (dopo il basale) di sierconversioni dal periodo di trattamento in doppio cieco fino al periodo di follow-up di 8 settimane. Per la rilevazione dei livelli di tenofovir disoproxil-DP plasmatici o intracellulari sono stati valutati solo i campioni di soggetti randomizzati a emtricitabina/tenofovir disoproxil.

Lo studio clinico Partners PrEP (CO-US-104-0380) ha valutato emtricitabina/tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil 245 mg o placebo in 4.758 soggetti senza infezione da HIV del Kenya o dell'Uganda in coppie eterosessuali sierodiscordanti. I soggetti sono stati seguiti per 7.830 persone-anni. Le caratteristiche al basale sono riepilogate nella Tabella 8.

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

	Placebo (n=1584)	Tenofovir disoproxil 245 mg (n=1584)	Emtricitabina/tenofovir disoproxil (n=1579)
<b>Età (anni), mediana (Q1, Q3)</b>	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
<b>Sesso, n. (%)</b>			
Maschi	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Femmine	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Caratteristiche fondamentali delle coppie, n. (%) o mediana (Q1, Q3)</b>			
Coniugato con il partner dello studio	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Anni di vita con il partner dello studio	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Anni a conoscenza dello stato discordante	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

L'incidenza di sierconversione di HIV è mostrata nella Tabella 9. Il tasso di sierconversione di HIV-1 nei maschi era pari a 0,24/100 persone-anni di esposizione a emtricitabina/tenofovir disoproxil, mentre nelle femmine era 0,95/100 persone-anni di esposizione a emtricitabina/tenofovir disoproxil. L'efficacia era strettamente correlata all'aderenza al regime come rilevato dai livelli plasmatici e intracellulari del farmaco ed era più alta tra i partecipanti del sottostudio che avevano ricevuto consulenza in merito all'aderenza attiva, come mostrato nella Tabella 10.



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

	Placebo	Tenofovir disoproxil 245 mg	Emtricitabina/tenofovir disoproxil
<b>Sieroconversioni / n.<sup>a</sup></b>	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Incidenza per 100 persone-anni (IC al 95%)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Riduzione del rischio relativo (IC al 95%)	–	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

<sup>a</sup> Riduzione del rischio relativo calcolato per la coorte MITT in base all'incidenza di sieroconversione dopo il basale. I confronti tra i gruppi dello studio con farmaco attivo sono stati eseguiti rispetto al placebo.

**Tabella 10: Efficacia e aderenza nello studio CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

Farmaco dello studio Quantificazione	Numero di campioni con tenofovir rilevato/campioni totali (%)		Stima del rischio per protezione anti-HIV-1: Rilevamento rispetto nessun rilevamento di tenofovir	
	Caso	Coorte	Riduzione del rischio relativo (CI al 95%)	Valore p
Gruppo FTC/tenofovir disoproxil <sup>a</sup>	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Gruppo tenofovir disoproxil <sup>a</sup>	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	<0,001
Sottostudio di aderenza	Partecipanti al sottostudio di aderenza <sup>b</sup>		Riduzione del rischio relativo (CI al 95%)	Valore p
	Placebo	Tenofovir disoproxil 245 mg) + emtricitabina/tenofovir disoproxil		
Sieroconversioni / n. <sup>b</sup>	14 / 404 (3,5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%, 100%)	<0,001

<sup>a</sup> 'Caso' = soggetti con sieroconversione di HIV; 'Coorte' = 100 soggetti selezionati casualmente da ognuno dei gruppi tenofovir disoproxil 245 mg ed emtricitabina/tenofovir disoproxil. Per i livelli plasmatici rilevabili di tenofovir sono stati valutati solo i campioni del caso o della coorte di soggetti randomizzati a tenofovir disoproxil 245 mg o a emtricitabina/tenofovir disoproxil.

<sup>b</sup> Partecipanti del sottostudio che hanno ricevuto monitoraggio attivo dell'aderenza, per es., visite domiciliari a sorpresa e conteggi delle pillole, oltre alla consulenza per migliorare la compliance al farmaco dello studio.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di emtricitabina/tenofovir disoproxil nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite.

#### *Trattamento dell'infezione da HIV-1 nella popolazione pediatrica*

Non vi sono studi clinici condotti con emtricitabina/tenofovir disoproxil nella popolazione pediatrica con infezione da HIV-1.

L'efficacia clinica e la sicurezza di emtricitabina/tenofovir disoproxil sono state stabilite sulla base di studi condotti con emtricitabina e tenofovir disoproxil somministrati da soli.

#### *Studi con emtricitabina*

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

#### *Studi con tenofovir disoproxil*

Nello studio GS-US-104-0321, 87 pazienti precedentemente trattati infetti da HIV-1 di età compresa tra 12 e 18 anni sono stati trattati con tenofovir disoproxil (n = 45) o placebo (n = 42) in associazione

con un regime di base ottimizzato (OBR) per 48 settimane. A causa dei limiti dello studio, non sono stati dimostrati i benefici di tenofovir disoproxil rispetto al placebo in base ai livelli plasmatici di HIV-1 RNA alla settimana 24. Tuttavia, ci si aspetta un beneficio per la popolazione di adolescenti basato sull'extrapolazione dei dati relativi agli adulti e sui dati farmacocinetici comparativi (vedere paragrafo 5.2).

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

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

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

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

#### *Profilassi pre-esposizione nella popolazione pediatrica*

Ci si attende che l'efficacia e la sicurezza di emtricitabina/tenofovir disoproxil per la profilassi pre-esposizione negli adolescenti che aderiscono al dosaggio giornaliero siano simili a quelle negli adulti

con lo stesso livello di aderenza. I potenziali effetti a livello renale e osseo derivanti dall'uso a lungo termine di emtricitabina/tenofovir disoproxil per la profilassi pre-esposizione negli adolescenti sono incerti (vedere paragrafo 4.4).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

### Distribuzione

A seguito di somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione di emtricitabina e tenofovir è stato stimato in circa 1,4 l/kg e 800 mL/kg rispettivamente. In seguito alla somministrazione orale di emtricitabina e di tenofovir disoproxil, emtricitabina e tenofovir vengono ampiamente distribuiti nel corpo. *In vitro* il legame di emtricitabina alle proteine plasmatiche umane è stato < 4% e, indipendente dalla concentrazione, nel range da 0,02 a 200 µg/mL. Nel range di concentrazione di tenofovir da 0,01 a 25 µg/mL, il legame *in vitro* delle proteine di tenofovir al plasma o alle sieroproteine era rispettivamente inferiore a 0,7 e 7,2%.

### Biotrasformazione

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 CYP450. Né emtricitabina né tenofovir inibiscono *in vitro* il metabolismo dei farmaci mediato da una delle principali isoforme umane CYP450 coinvolte nella biotrasformazione dei farmaci. Inoltre, emtricitabina non inibisce la uridin-5'-difosfoglucuroniltransferasi, enzima responsabile della glucuronidazione.

### Eliminazione

Emtricitabina viene escreta principalmente dai reni, con recupero completo della dose 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. A seguito di somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di emtricitabina è di circa 10 ore.

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

## Anziani

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

## Sesso

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

## Etnia

Non sono state identificate per emtricitabina differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative all'etnicità. Non è stata studiata in modo specifico la farmacocinetica di tenofovir (somministrato come tenofovir disoproxil) nei vari gruppi etnici.

## Popolazione pediatrica

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

La farmacocinetica di emtricitabina e di tenofovir (somministrato come tenofovir disoproxil) dovrebbe essere simile negli adolescenti infetti da HIV-1 e in quelli non infetti in base alle esposizioni simili di emtricitabina e tenofovir in adolescenti e adulti infetti da HIV-1 e in base alle esposizioni simili di emtricitabina e tenofovir in adulti infetti e non infetti da HIV-1.

## Compromissione renale

Sono disponibili pochi dati di farmacocinetica per emtricitabina e tenofovir dopo co-somministrazione in formulazioni separate o come combinazione a dose fissa in pazienti con compromissione renale. I parametri farmacocinetici sono stati principalmente determinati in seguito alla somministrazione di una singola dose di emtricitabina 200 mg o tenofovir disoproxil 245 mg a soggetti non infetti da HIV con vari gradi di compromissione renale. Il grado di compromissione renale è stato definito in base alla clearance della creatinina (CrCl) (funzione renale normale quando CrCl  $> 80$  mL/min; lieve compromissione con CrCl = 50-79 mL/min; moderata compromissione con CrCl = 30-49 mL/min e grave compromissione con CrCl = 10-29 mL/min).

L'esposizione media (%CV) ad emtricitabina è aumentata da 12 (25%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  in soggetti con funzionalità renale normale a 20 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ , 25 (23%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  e 34 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ , rispettivamente, in soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave. L'esposizione media (%CV) a tenofovir è aumentata da 2.185 (12%)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  in soggetti con funzionalità renale normale a 3.064 (30%)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ , 6.009 (42%)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  e 15.985 (45%)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  rispettivamente in soggetti con lieve, moderata e grave compromissione renale.

L'aumentato intervallo di dose per emtricitabina/tenofovir disoproxil in pazienti infetti da HIV-1 con moderata compromissione renale dovrebbe produrre concentrazioni più alte al picco plasmatico e una più bassa  $C_{\min}$  rispetto a pazienti con funzione renale normale. In soggetti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) che richiedono emodialisi, l'esposizione al farmaco tra le dialisi aumenta

sostanzialmente a 53 (19%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  nelle 72 ore per emtricitabina, e a 42.857 (29%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$  di tenofovir nelle 48 ore.

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

La farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir (somministrato come tenofovir disoproxil) nei pazienti pediatrici con compromissione renale non è stata studiata. Non sono disponibili dati su cui basare una raccomandazione di dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### Compromissione epatica

La farmacocinetica di emtricitabina/tenofovir disoproxil non è stata studiata nei soggetti con compromissione epatica.

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

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### *Emtricitabina*

I dati preclinici su emtricitabina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di 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 (BMD) (in ratti e cani). In ratti e cani giovani adulti, la tossicità ossea si è verificata ad esposizioni  $\geq 5$  volte l'esposizione dei pazienti pediatrici o adulti; in giovani scimmie infettate, la tossicità ossea si è manifestata ad esposizioni molto elevate dopo somministrazione sottocutanea ( $\geq 40$  volte l'esposizione dei pazienti). I risultati degli studi effettuati su ratti e scimmie suggeriscono una riduzione dell'assorbimento intestinale di fosfato correlata alla sostanza, con potenziale riduzione secondaria della BMD.

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

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

Gli studi di tossicità della riproduzione effettuati in ratti e conigli non hanno evidenziato effetti sui parametri di accoppiamento, fertilità, gravidanza o fetali. Tuttavia, in uno studio 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  
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione  
Ferro ossido rosso (E172)  
Silice colloidale anidra  
Lattosio monoidrato  
Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

Lattosio monoidrato  
Ipromellosa  
Biossido di titanio (E171)  
Triacetina  
Lacca alluminio blu brillante FCF (E133)  
Ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

*Flaconi:* usare entro 90 giorni dalla prima apertura

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in HDPE con tappo a vite in polipropilene opaco bianco o chiusura resistente ai bambini in polipropilene opaco bianco con tampone in alluminio sigillato a induzione ed essiccante. Confezioni:

30 compresse rivestite con film e multipack contenenti 90 (3 confezioni da 30) compresse rivestite con film.

Blister saldato a freddo laminato con strato di essiccante incorporato su un lato e foglio di alluminio temperato duro sull'altro.

Blister a dose unitaria saldato a freddo contenente 30 × 1, 90 × 1 e 100 × 1 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**

MYLAN S.A.S.  
117 Allée des Parcs,  
69800 Saint Priest,  
Francia

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

EU/1/16/1133/001  
EU/1/16/1133/002  
EU/1/16/1133/003  
EU/1/16/1133/004  
EU/1/16/1133/005  
EU/1/16/1133/006

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 dicembre 2016

Data del rinnovo più recente:

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



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

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

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom, 2900,  
Ungheria

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irlanda

Medis International a.s  
Bolatice, Prumyslova 961/16,  
747 23 Bolatice

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che tutti i medici che potrebbero prescrivere/usare Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan in pazienti adolescenti per il trattamento dell'infezione da HIV-1 o in adulti e adolescenti per la PrEP siano dotati di un pacchetto informativo per il medico contenente il riassunto delle caratteristiche del prodotto e un opuscolo educativo appropriato, descritto di seguito:

- Opuscolo educativo sugli effetti dell'HIV a carico dei reni nei pazienti pediatrici
- Opuscolo educativo per PrEP per il medico prescrittore intitolato "Informazioni importanti sulla sicurezza su Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan per il medico prescrittore per un'indicazione di profilassi pre-esposizione (PrEP)"
- Checklist PrEP per il medico prescrittore
- Opuscolo educativo per PrEP per i soggetti a rischio intitolato "Informazioni importanti su Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan per ridurre il rischio di contrarre l'infezione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV)"
- Scheda promemoria per PrEP

### **Opuscolo educativo sugli effetti dell'HIV a carico dei reni nei pazienti pediatrici:**

L'opuscolo educativo sugli effetti dell'HIV a carico dei reni nei pazienti pediatrici deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- È raccomandato un approccio multidisciplinare nel trattare i pazienti pediatrici
- Il rischio di malattie renali nei pazienti infetti da HIV è maggiore in caso di assunzione di prodotti contenenti tenofovir disoproxil, come Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan
- L'uso di Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione renale
- L'uso di Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici. Se Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan è usato insieme a medicinali nefrotossici, la funzionalità renale deve essere monitorata con attenzione in base allo schema raccomandato
- Prima di iniziare il trattamento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan si deve valutare la funzionalità renale basale dei pazienti pediatrici
- È importante monitorare regolarmente la funzionalità renale durante il trattamento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan
- Schema raccomandato di monitoraggio della funzionalità renale tenendo conto della presenza o dell'assenza di fattori di rischio aggiuntivi per la compromissione renale
- Se il fosfato sierico è  $< 3,0$  mg/dL (0,96 mmol/L) in un paziente pediatrico che assume tenofovir disoproxil, la funzionalità renale deve essere valutata nuovamente entro una settimana. Se si rilevano o sospettano anomalie renali, si deve richiedere un consulto con un nefrologo per prendere in considerazione l'eventualità di interrompere il trattamento con Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan
- Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan può causare una riduzione della BMD e gli effetti dei cambiamenti nella BMD associati all'uso di Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan sulla salute delle ossa a lungo termine e il rischio futuro di fratture sono incerti nei pazienti pediatrici.
- Se si rilevano o sospettano anomalie delle ossa, è necessario richiedere un consulto con un endocrinologo e/o un nefrologo.

### **Opuscolo educativo per PrEP per il medico prescrittore:**

- Promemoria delle informazioni fondamentali sulla sicurezza riguardo all'uso di Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan per PrEP
- Promemoria dei fattori che facilitano l'identificazione dei soggetti ad alto rischio di contrarre l'infezione da HIV-1.

- Promemoria del rischio di sviluppo di resistenza al farmaco anti-HIV-1 in individui con infezione da HIV-1 non diagnosticata.
- Fornisce informazioni sulla sicurezza in merito all'aderenza, al test per l'HIV, allo stato renale, osseo e dell'infezione da HBV.

**Checklist PrEP per il medico prescrittore:**

- Promemoria delle valutazioni/consulenze alla visita iniziale e al follow-up.

**Opuscolo educativo per PrEP per i soggetti a rischio (deve essere fornito dall'operatore sanitario [HCP]):**

- Promemoria su ciò che devono sapere i soggetti prima dell'assunzione e mentre assumono Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan per ridurre il rischio di contrarre un'infezione da HIV
- Promemoria dell'importanza di una aderenza scrupolosa al regime di dosaggio raccomandato
- Fornisce informazioni su come prendere Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan
- Fornisce informazioni sui possibili effetti indesiderati
- Fornisce informazioni su come conservare Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Mylan

**Scheda promemoria per PrEP per i soggetti a rischio (deve essere fornita dall'HCP):**

- Promemoria di aderenza al regime di dosaggio
- Promemoria delle visite cliniche programmate.

Agenzia Italiana del Farmaco