



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EMTRICITABINA E TENOFOVIR DISOPROXIL DOC Generici 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 (equivalenti a 300,6 mg di tenofovir disoproxil succinato).

#### Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 96 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse rivestite con film sono di colore blu, a forma di capsula, lisce su entrambi i lati. Le dimensioni della compressa sono 19,3 mm x 8,8 mm  $\pm$  5%.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

EMTRICITABINA E TENOFOVIR DISOPROXIL DOC Generici è un'associazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil succinato. È indicato nella terapia antiretrovirale di associazione per il trattamento di adulti di età pari o superiore a 18 anni, con infezione da HIV-1.

La dimostrazione dei benefici dell'associazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil nella terapia antiretrovirale è fondata unicamente su studi condotti in pazienti non pretrattati (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### Posologia

*Adulti:* La dose raccomandata di EMTRICITABINA E TENOFOVIR DISOPROXIL DOC Generici è di una compressa, assunta per via orale, una volta al giorno. Per ottimizzare l'assorbimento di tenofovir, si raccomanda di assumere EMTRICITABINA E TENOFOVIR DISOPROXIL DOC Generici con del cibo. Anche un pasto leggero è sufficiente per migliorare l'assorbimento di tenofovir dalle compresse dell'associazione (vedere paragrafo 5.2).

Nel caso in cui fosse indicata l'interruzione della terapia con uno dei componenti di EMTRICITABINA E TENOFOVIR DISOPROXIL DOC Generici, o fosse necessario modificarne la dose, sono disponibili formulazioni separate di emtricitabina e tenofovir disoproxil. Si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi medicinali.

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

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

#### Popolazioni speciali

*Persone anziane:* Non ci sono dati disponibili sui quali basarsi nel raccomandare una dose per pazienti di età superiore ai 65 anni. Tuttavia non dovrebbero essere richiesti aggiustamenti nella dose giornaliera raccomandata per gli adulti, a meno che non vi sia evidenza di insufficienza renale.

*Danno renale:* Emtricitabina e tenofovir sono eliminati per escrezione renale e l'esposizione a emtricitabina e tenofovir aumenta in pazienti con disfunzioni renali. I dati di sicurezza ed efficacia relativi a emtricitabina e tenofovir disoproxil nei pazienti con danno renale moderato e grave (clearance della creatinina < 50 ml/min) sono limitati e i dati di sicurezza a lungo termine non sono stati valutati nei pazienti con lieve danno renale (clearance della creatinina tra 50 e 80 ml/min). Pertanto, nei pazienti con danno renale emtricitabina e tenofovir disoproxil deve essere utilizzato solo se i benefici

potenziali del trattamento si possono considerare superiori ai rischi potenziali. I pazienti con danno renale possono richiedere un attento monitoraggio della funzione renale (vedere paragrafo 4.4). Adattamenti dell'intervallo tra le dosi sono raccomandati nei pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 49 ml/min. Questi adattamenti di dose non sono stati confermati in studi clinici e, in questi pazienti, la risposta clinica al trattamento deve essere attentamente monitorata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

*Danno renale lieve (clearance della creatinina tra 50 e 80 ml/min):* Pochi dati da studi clinici supportano la somministrazione di una dose unica giornaliera di emtricitabina e tenofovir disoproxil nei pazienti con lieve danno renale (vedere paragrafo 4.4).

*Danno renale moderato (clearance della creatinina tra 30 e 49 ml/min):* La somministrazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil ogni 48 ore è raccomandata sulla base dei modelli elaborati da dati di farmacocinetica a dose singola con emtricitabina e tenofovir disoproxil, in soggetti non infetti da HIV con diversi livelli di danno renale (vedere paragrafo 4.4).

*Danno renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) e pazienti in emodialisi:* emtricitabina e tenofovir disoproxil non è raccomandato in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) e in pazienti che richiedono emodialisi, in quanto l'appropriata riduzione di dosaggio non può essere ottenuta con le compresse dell'associazione.

*Compromissione epatica:* La farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir disoproxil ed emtricitabina non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica. La farmacocinetica di tenofovir è stata studiata in pazienti con compromissione epatica e per i quali non è richiesta alcuna modifica della dose di tenofovir disoproxil. Sulla base del metabolismo minimo epatico e della via di eliminazione renale di emtricitabina, è improbabile che sia necessaria una modifica della dose di emtricitabina e tenofovir disoproxil nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

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

#### Modo di somministrazione

Le compresse di EMTRICITABINA E TENOFOVIR DISOPROXIL DOC Generici devono essere assunte una volta al giorno, per via orale, con il cibo.

Se i pazienti hanno difficoltà a deglutire, le compresse di EMTRICITABINA E TENOFOVIR DISOPROXIL DOC Generici possono essere frantumate e poi disciolte in almeno 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.

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

##### Co-somministrazione con altri medicinali

EMTRICITABINA E TENOFOVIR DISOPROXIL DOC Generici non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti emtricitabina, tenofovir disoproxil o altri analoghi della citidina, come lamivudina (vedere paragrafo 4.5). EMTRICITABINA E TENOFOVIR DISOPROXIL DOC Generici non deve essere somministrato in concomitanza con adefovir dipivoxil.

*Co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina:* Non è raccomandata. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina ha comportato un aumento pari al 40-60% dell'esposizione sistemica alla didanosina che può aumentare il rischio di reazioni avverse correlate alla didanosina (vedere paragrafo 4.5). Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina alla dose giornaliera di 400 mg è stata associata ad un decremento significativo della conta di cellule CD4, possibilmente dovuto ad un'interazione intracellulare che incrementa i livelli di didanosina fosforilata (attiva). La riduzione a 250 mg della dose di didanosina co-somministrata con tenofovir disoproxil è stata associata ad un'alta percentuale di fallimenti virologici nell'ambito di molte combinazioni testate.

##### Terapia con 3 nucleosidi

Quando tenofovir disoproxil è stato dato in associazione con lamivudina ed abacavir, così come con lamivudina e didanosina in regime di trattamento da assumere una volta al giorno, si è osservata un'alta percentuale di fallimenti virologici e l'insorgenza precoce di resistenze. Vi è una stretta similarità strutturale tra lamivudina ed emtricitabina e similarità nella farmacocinetica e farmacodinamica di questi due agenti. Pertanto, potrebbero insorgere gli stessi problemi qualora emtricitabina e tenofovir disoproxil venisse somministrato con un terzo analogo nucleosidico.

##### Infezioni opportunistiche

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

### Trasmissione dell'HIV

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

### Danno 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 nella pratica clinica sono stati riportati casi di insufficienza renale, danno renale, creatinina elevata, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (incluso sindrome di Fanconi) (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda la misurazione della clearance della creatinina in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia con emtricitabina e tenofovir disoproxil e la funzionalità renale (clearance della creatinina e fosfato sierico) deve essere monitorata dopo due-quattro settimane di trattamento, dopo tre mesi di trattamento e in seguito ogni tre-sei mesi nei pazienti senza fattori di rischio renali. Nei pazienti a rischio di danno renale è necessario un controllo più frequente della funzionalità renale.

*Pazienti con danno renale (clearance della creatinina < 80 ml/min), inclusi i pazienti in emodialisi:* La sicurezza renale con emtricitabina e tenofovir disoproxil è stata studiata solo limitatamente in pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 80 ml/min). Adattamenti dell'intervallo tra le dosi sono raccomandati nei pazienti 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 somministrazioni 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 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 e 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 e tenofovir disoproxil ad intervalli di dose prolungati, deve essere strettamente monitorata la risposta clinica al trattamento. L'uso di emtricitabina e tenofovir disoproxil non è raccomandato in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) e in pazienti che richiedono emodialisi, dal momento che l'appropriata riduzione di dosaggio non può essere ottenuta con le compresse dell'associazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

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 e tenofovir disoproxil, la funzione renale deve essere valutata nuovamente entro una settimana, includendo la misurazione delle concentrazioni di glucosio e 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 e tenofovir disoproxil in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min o con decrementi del fosfato sierico a < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruzione del trattamento con emtricitabina e tenofovir disoproxil deve essere presa in considerazione anche in caso di declino progressivo della funzione renale qualora non sia stata identificata alcuna altra causa.

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

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

In pazienti 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 con fattori di rischio renali, la co-somministrazione di tenofovir disoproxil con un inibitore della proteasi boosterato deve essere valutata con attenzione.

### Pazienti che presentano ceppi di HIV con mutazioni

L'uso di emtricitabina e 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).

### Effetti a livello osseo

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

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

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

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

I pazienti con 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 ottimale dell'infezione HIV in pazienti co-infetti con virus dell'epatite B (HBV).

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.

La sicurezza e l'efficacia di emtricitabina e tenofovir disoproxil non sono state stabilite per il trattamento dell'infezione cronica da HBV. Emtricitabina e tenofovir, individualmente e in associazione, sono risultati attivi contro il virus HBV in studi di farmacodinamica (vedere paragrafo 5.1). La limitata esperienza clinica suggerisce che emtricitabina e tenofovir disoproxil abbiano un'attività anti-HBV quando usati insieme nella terapia antiretrovirale di associazione per controllare l'infezione da HIV.

Nei pazienti co-infetti con HIV e HBV, l'interruzione della terapia con emtricitabina e tenofovir disoproxil può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite. I pazienti co-infetti con HIV e HBV, che hanno interrotto la somministrazione di emtricitabina e 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 e tenofovir disoproxil non sono state stabilite in pazienti con significative alterazioni epatiche al basale. La farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir disoproxil ed emtricitabina non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica. La farmacocinetica di tenofovir è stata studiata in pazienti con compromissione epatica e per essa non è richiesta una modifica della dose. Considerato il metabolismo epatico minimo e la via di eliminazione renale di emtricitabina, è improbabile che sia necessaria una modifica della dose di emtricitabina e tenofovir disoproxil nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti 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.

#### 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

È stato dimostrato, sia *in vivo* che *in vitro*, che analoghi nucleosidici e nucleotidici causano livelli variabili di danno mitocondriale. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici. Le principali reazioni avverse riportate sono alterazioni ematologiche (anemia, neutropenia), alterazioni metaboliche (iperlactatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono spesso transitori. Sono stati riportati come episodi tardivi alcune alterazioni neurologiche (ipertonica, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se le alterazioni neurologiche siano transitorie o permanenti. Per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici o nucleotidici, anche se HIV negativo, deve essere eseguito un *follow up* clinico e di laboratorio e, nel caso di segni o sintomi rilevanti, un esame completo per rilevare possibili disfunzioni mitocondriali. 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 dell'istituzione della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali, causando condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o 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); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Pazienti affetti da HIV co-infetti con virus dell'epatite B, dopo l'inizio della terapia antiretrovirale, possono manifestare esacerbazioni acute dell'epatite associate a sindrome della riattivazione immunitaria.

#### 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.

#### Persone anziane

Emtricitabina e tenofovir disoproxil non è stato studiato in pazienti di età superiore a 65 anni. Negli anziani la ridotta funzionalità renale è più probabile, pertanto il trattamento negli anziani con emtricitabina e tenofovir disoproxil deve essere effettuato con cautela.

EMTRICITABINA E TENOFOVIR DISOPROXIL DOC Generici contiene lattosio monoidrato. Di conseguenza, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi, o con malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

Poiché EMTRICITABINA E TENOFOVIR DISOPROXIL DOC Generici contiene emtricitabina e tenofovir disoproxil, qualsiasi interazione che sia stata osservata con questi principi attivi può anche verificarsi con emtricitabina e tenofovir disoproxil. 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

A causa dell'analogia con emtricitabina, EMTRICITABINA E TENOFOVIR DISOPROXIL DOC Generici non deve essere somministrato in concomitanza con altri analoghi della citidina, come lamivudina (vedere paragrafo 4.4).

In quanto medicinale a combinazione fissa, EMTRICITABINA E TENOFOVIR DISOPROXIL DOC Generici non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti uno qualsiasi dei principi attivi, emtricitabina o tenofovir disoproxil.

EMTRICITABINA E TENOFOVIR DISOPROXIL DOC Generici non deve essere somministrato in concomitanza con adefovir dipivoxil.

*Didanosina*: La co-somministrazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e Tabella 1).

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

L'uso di emtricitabina e 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 i componenti di emtricitabina e tenofovir disoproxil, gli inibitori delle proteasi e gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa sono riportate nella seguente Tabella 1 (l'aumento è indicato come "↑", la diminuzione come "↓", nessuna variazione come "↔", due volte al giorno come "b.i.d.", una volta al giorno come "q.d."). Quando disponibili, gli intervalli di confidenza 90% sono riportati tra parentesi.

**Tabella 1: Interazioni tra i singoli componenti di EMTRICITABINA E TENOFOVIR DISOPROXIL DOC Generici e altri medicinali**

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, Cmax, Cmin con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con 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./300 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 to ↓ 3) Cmax: ↓ 28% (↓ 50 to ↑ 5) Cmin: ↓ 26% (↓ 46 to ↑ 10)  Tenofovir: AUC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 29%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, inclusi disordini renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interazione non studiata.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ Cmin: ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, inclusi disordini renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interazione non studiata.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./300 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 to ↑ 38) Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51% (↑ 37 to ↑ 66)	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, inclusi disordini renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	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 che può aumentare il rischio di reazioni avverse correlate alla didanosina. Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina alla dose giornaliera di 400 mg è stata associata ad un decremento significativo della conta di cellule CD4, possibilmente dovuto ad un'interazione intracellulare che incrementa i livelli di didanosina fosforilata (attiva). La riduzione a 250 mg della dose di didanosina co-somministrata con tenofovir disoproxil è stata associata ad un'alta percentuale di fallimenti virologici nell'ambito di molte combinazioni testate per il trattamento dell'infezione da HIV.	Non è raccomandata la somministrazione contemporanea di Emtricitabina/Tenofovir disoproxil e didanosina (vedere paragrafo 4.4).
Didanosina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	

#### Studi condotti con altri medicinali

*Emtricitabina:* *In vitro* emtricitabina non ha inibito il metabolismo mediato da una qualsiasi delle seguenti isoforme umane del CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4. Emtricitabina non ha inibito l'enzima responsabile della glucuronidazione.

Non esistono interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando emtricitabina è co-somministrata con indinavir, zidovudina, stavudina o famciclovir.

*Tenofovir disoproxil:* La co-somministrazione di lamivudina, indinavir, efavirenz, nelfinavir o saquinavir (boosterato con ritonavir), metadone, ribavirina, rifampicina, adefovir dipivoxil o del contraccettivo ormonale norgestimato/etinilestradiolo con tenofovir disoproxil non ha prodotto alcuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa.

*Emtricitabina e tenofovir disoproxil:* La co-somministrazione di tacrolimus con emtricitabina e tenofovir disoproxil non ha comportato alcuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Un moderato numero di dati in donne in gravidanza (tra 300 e 1.000 gravidanze esposte) indica che non vi sono malformazioni o tossicità fetale/neonatale associate a emtricitabina e tenofovir disoproxil. Gli studi sugli animali condotti con emtricitabina e tenofovir disoproxil non mostrano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, se necessario, l'uso di emtricitabina e 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 E TENOFOVIR DISOPROXIL DOC Generici 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 e tenofovir disoproxil negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di emtricitabina o tenofovir disoproxil sulla fertilità.

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

In uno studio clinico in aperto, randomizzato (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.

Nei pazienti che assumono tenofovir disoproxil sono stati riportati, quali eventi rari, danno renale, insufficienza renale e tubulopatia renale prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi), che talvolta inducono alterazioni delle ossa (e raramente fratture). Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato nei pazienti che assumono emtricitabina e tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina non è raccomandata in quanto può comportare l'aumento del rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5). Raramente, sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali (vedere paragrafo 4.4).

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

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse da studi clinici e dall'esperienza post-marketing, considerate perlomeno possibilmente correlate al trattamento con i componenti di emtricitabina e tenofovir disoproxil, sono di seguito elencate nella Tabella 2, suddivisi per classificazione per organi e sistemi e per frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) o raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

**Tabella 2: Tabella delle reazioni avverse associate ai singoli componenti di emtricitabina e tenofovir disoproxil sulla base degli studi clinici e dell'esperienza post-marketing**

Frequenza	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>		
Comune:	neutropenia	
Non comune:	anemia <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
<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, iperbilirubinemia	aumento delle transaminasi
Raro:		steatosi epatica, epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>		
Molto comune:		rash
Comune:	rash vescicolobollosa, 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
Raro:		insufficienza renale (acuta e cronica), necrosi tubulare acuta, tubulopatia renale prossimale inclusa la sindrome di Fanconi, 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 gli studi clinici randomizzati controllati e i programmi di accesso allargato (n = 7.319).

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

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

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

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

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

#### Altre popolazioni speciali

**Persone anziane:** emtricitabina e tenofovir disoproxil non è stato studiato nei pazienti di età superiore a 65 anni. E' più probabile che i pazienti anziani abbiano una funzione renale ridotta, pertanto emtricitabina e tenofovir disoproxil deve essere usato con cautela nel trattamento di questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

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

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

**Esacerbazioni dell'epatite dopo interruzione del trattamento:** Nei pazienti infetti da HIV con co-infezione 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 all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

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

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* 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. Non sono stati identificati altri meccanismi di resistenza all'emtricitabina o al 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.

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

- La mutazione 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 soggetti).
- Nessun virus analizzato conteneva la mutazione K65R.
- 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.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio clinico in aperto randomizzato (GS-01-934), i pazienti 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 (Combivir) 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 e tenofovir disoproxil ed efavirenz dalla 96a alla 144a 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 48a settimana. Secondariamente le analisi di efficacia dopo la 144a settimana includevano la percentuale di pazienti con concentrazioni di HIV-1 RNA < 400 o < 50 copie/ml, e variazioni rispetto al basale nella conta delle cellule CD4.

Come riportato in Tabella 3, i dati relativi all'obiettivo primario alla 48a settimana hanno dimostrato che l'associazione di emtricitabina, tenofovir disoproxil ed efavirenz aveva un'efficacia antivirale superiore se confrontata con l'associazione a dose fissa di lamivudina e zidovudina (Combivir) con efavirenz. Nella Tabella 3 sono riportati anche i dati relativi all'obiettivo secondario alla 144a settimana.

**Tabella 3: Dati di efficacia alla 48a e 144a 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 e tenofovir disoproxil più efavirenz dalla 96a alla 144a 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

a: Test Van Elteren

In uno studio separato randomizzato (M02-418), centonovanta adulti non pretrattati sono stati trattati una volta al giorno con emtricitabina e tenofovir disoproxil in associazione con lopinavir/ritonavir somministrati una o due volte al giorno. A 48 settimane, rispettivamente il 70% e il 64% dei pazienti hanno mostrato HIV-1 RNA < 50 copie/ml con i regimi di lopinavir/ritonavir una o due volte al giorno. Le variazioni medie nella conta dei CD4 dal basale sono state +185 cellule/mm<sup>3</sup> e +196 cellule/mm<sup>3</sup> con i regimi di lopinavir/ritonavir, una o due volte al giorno, 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 anche 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).

#### Popolazione pediatrica

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

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

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

#### Distribuzione

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'-difosoglucuroniltransferasi, 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.

### Persone anziane

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

### Sesso

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

### Etnia

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

### Popolazione pediatrica

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. Non sono stati condotti studi farmacocinetici con tenofovir in bambini e adolescenti (di età inferiore a 18 anni).

### Danno renale

Sono disponibili pochi dati di farmacocinetica per emtricitabina e tenofovir dopo co-somministrazione in formulazioni separate o come emtricitabina e tenofovir disoproxil in pazienti con danno renale. I parametri farmacocinetici sono stati principalmente determinati in seguito alla somministrazione di una singola dose di emtricitabina 200 mg o tenofovir disoproxil 245 mg a pazienti non infetti da HIV con vari gradi di danno renale. Il grado di 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%) µg•h/ml in soggetti con funzionalità renale normale a 20 (6%) µg•h/ml, 25 (23%) µg•h/ml e 34 (6%) µg•h/ml, rispettivamente, in pazienti con danno renale lieve, moderato e grave.

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

L'aumentato intervallo di dose per emtricitabina e tenofovir disoproxil in pazienti con moderata compromissione renale dovrebbe produrre concentrazioni più alte al picco plasmatico e una più bassa C<sub>min</sub> rispetto a pazienti con funzione renale normale.

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

Si raccomanda la modifica dell'intervallo tra le dosi di emtricitabina e tenofovir disoproxil nei pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 49 ml/min. Emtricitabina e tenofovir disoproxil non è appropriato per i pazienti con CrCl < 30 ml/min o per pazienti in emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

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

### Compromissione epatica

La farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir disoproxil non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica. Tuttavia, è poco probabile che sia richiesto un aggiustamento della dose di emtricitabina e tenofovir disoproxil nei pazienti con compromissione epatica.

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

È stata somministrata una dose unica di 245 mg di tenofovir disoproxil a pazienti non infetti da HIV con vari gradi di compromissione epatica come 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<sub>max</sub> e AUC<sub>0-∞</sub> di tenofovir è stata rispettivamente di 223 (34,8%) ng/ml e 2.050 (50,8%) ng•h/ml nei soggetti normali in confronto ai 289 (46,0%) ng/ml e 2.310 (43,5%) ng•h/ml nei soggetti con moderata compromissione epatica ed a 305 (24,8%) ng/ml e 2.740 (44,0%) ng•h/ml nei soggetti con grave compromissione epatica.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Nucleo della compressa*:

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Amido di mais pregelatinizzato  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato (E470b)

*Film di rivestimento*:

Poli(vinil alcol) (E1203)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talco (E553b)  
Lacca alluminio indaco carminio (E132)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

4 anni.

Dopo la prima apertura del flacone: 30 giorni, conservato a temperatura inferiore a 25°C.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con una chiusura a prova di bambino in polipropilene contenente 30 compresse rivestite con film e, libero all'interno del flacone, un contenitore in HDPE con un essiccante in gel di silice.

Il medicinale è disponibile in confezione da 30 compresse rivestite con film.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici S.r.l. – Via Turati 40 – 20121 Milano – Italia.

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

044113013 - 200 mg/245 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in flacone HDPE.

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

Data della prima autorizzazione: Maggio 2017.

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

Gennaio 2018.