

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (equivalente a 300,7 mg di tenofovir disoproxil succinato oppure a 136 mg di tenofovir).

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di lattosio monoidrato.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. compresse rivestite con film sono compresse blu, ovali, biconvesse, di dimensioni 20 mm x 10 mm.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. è indicato nella terapia antiretrovirale di associazione per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 (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:* 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 Krka d.d.. Si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi medicinali.

Se viene dimenticata una dose di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. deve essere assunto al più presto e deve essere proseguito lo schema di dosaggio abituale. Se viene dimenticata una dose di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 Krka d.d., deve essere assunta un'altra compressa. Se si verifica vomito oltre 1 ora dopo l'assunzione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d., 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). Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 i soggetti con compromissione renale**

	<b>Trattamento dell'infezione da HIV-1</b>
Compromissione renale lieve (CrCl 50-80 ml/min)	Dati limitati ottenuti da studi clinici supportano la somministrazione di una dose unica giornaliera di emtricitabina/tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.4).
Compromissione renale moderata (CrCl 30-49 ml/min)	La somministrazione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. 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).
Compromissione renale grave (CrCl <30ml/min) e pazienti in emodialisi	Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. non è raccomandato in quanto l'appropriata riduzione della dose non può essere ottenuta con le compresse dell'associazione.

*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 18 anni di età non sono ancora state stabilite (vedere paragrafo 5.2).

#### Modo di somministrazione

Somministrazione orale. È preferibile assumere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. con il cibo. Le compresse di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. 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.

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

#### Generali

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

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

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

#### 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).

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*.

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 Krka d.d. può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite. I pazienti infetti da HBV, che hanno interrotto la terapia con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 Krka d.d. nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

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

#### Effetti renali

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

Prima di iniziare la terapia con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. per il trattamento dell'infezione da HIV-1 si raccomanda la misurazione della clearance della creatinina in tutti i soggetti.

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

Nei soggetti a rischio di malattia renale è necessario un controllo più frequente della funzionalità renale. Vedere anche quanto sotto riportato in *Co-somministrazione di altri medicinali*.

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 Krka d.d., 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/tenofovir disoproxil Krka d.d. in soggetti 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 Krka d.d. 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 in misura molto limitata in pazienti affetti da HIV-1 con insufficienza renale (clearance della creatinina <80 ml/min). Sono raccomandati adattamenti dell'intervallo di dose per pazienti affetti da HIV-1 con clearance della creatinina 30-49 ml/min (vedere paragrafo 4.2). Dati limitati di studi clinici suggeriscono che l'intervallo di dosaggio prolungato non è ottimale e potrebbe portare a un aumento della tossicità e 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 combinazione con emtricitabina ogni 24 ore ha mostrato una esposizione a tenofovir 2-4 volte maggiore e un peggioramento della funzione renale (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, è necessaria una attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio quando Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. viene usato in pazienti con clearance della creatinina <60 ml/min, e la funzionalità renale deve essere attentamente monitorata. Inoltre, la risposta clinica al trattamento deve essere strettamente monitorata nei pazienti trattati con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. in un intervallo di dosaggio prolungato. L'uso di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. non è raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) e in pazienti che richiedono emodialisi, in quanto una appropriata riduzione di dosaggio non può essere ottenuta con l'associazione delle compresse (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Effetti a livello osseo

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.

In uno studio controllato condotto per 144 settimane, in cui tenofovir disoproxil è stato comparato con stavudina in associazione con lamivudina ed efavirenz in pazienti non precedentemente trattati con antiretrovirali, sono state osservate lievi diminuzioni della densità minerale ossea (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, 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.

#### 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); 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 Krka d.d. 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 Krka d.d. 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/tenofovir disoproxil Krka d.d. ed agenti nefrotossici non possa essere evitato, si deve controllare settimanalmente la funzione renale.

Dopo l'inizio della somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) multipli o a dosi elevate, sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta in pazienti infetti da HIV-1 trattati con tenofovir disoproxil che presentavano fattori di rischio di disfunzioni renale. Se Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 Krka d.d. 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 Krka d.d. non deve essere somministrato contemporaneamente ad adefovir dipivoxil.

#### *Uso con ledipasvir e sofosbuvir*

La co-somministrazione di tenofovir disoproxil con ledipasvir/sofosbuvir 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 e 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 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 non è raccomandata perché causa un aumento del 40-60% dell'esposizione sistemica a didanosina, che può aumentare il rischio di reazioni avverse correlate a didanosina (vedere paragrafo 4.5). Raramente sono stati riportati casi di pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina a una dose di 400 mg al giorno è stata associata a una riduzione significativa del numero di cellule CD4, forse a causa di un'interazione intracellulare che aumenta la didanosina fosforilata (cioè attiva). Un dosaggio ridotto di 250 mg di didanosina co-somministrato con tenofovir disoproxil è stato associato a tassi elevati di fallimento virologico in diverse associazioni testate.

#### 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 Krka d.d. 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 Krka d.d. alle persone anziane deve essere effettuata con cautela.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. 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/tenofovir disoproxil Krka d.d. contiene emtricitabina e tenofovir disoproxil, qualsiasi interazione che sia stata osservata con questi principi attivi può anche verificarsi con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d.. Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

La farmacocinetica dello *steady state* di emtricitabina e di tenofovir non è stata modificata quando emtricitabina e tenofovir disoproxil sono somministrati contemporaneamente 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 Krka d.d. 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 Krka d.d. non deve essere somministrato in concomitanza con adefovir dipivoxil.

*Didanosina:* La co-somministrazione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 Krka d.d. 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 Krka d.d. 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 i singoli componenti di emtricitabina/tenofovir disoproxil ed 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 Krka d.d. (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% (↓ 42 to ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 to ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 to ↑ 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).
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> : ↔	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a



q.d.)	Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	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% (↑ 25 to ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 to ↑ 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 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 Krka d.d. e didanosina (vedere paragrafo 4.4).
Didanosina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Lamivudina/Tenofovir disoproxil	Lamivudine: AUC: ↓ 3% (↓ 8% to ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 44 to ↓ 12) C <sub>min</sub> : NC Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 to ↑ 8)	Lamivudina e Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. non devono essere somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.4).

	C <sub>max</sub> : ↑ 102% (↓ 96 to ↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	
Efavirenz/Tenofovir disoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 to ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4% (↓ 9 to ↑ 2) C <sub>min</sub> : NC Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 to ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (↓ 6 to ↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	Non è richiesto un adattamento 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% (↓ 14 to ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 13 to ↓ 0) C <sub>min</sub> : NC Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 to ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1% (↓ 7 to ↑ 6) C <sub>min</sub> : NC	Adefovir dipivoxil e Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. 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% (↑ 74 to ↑ 121) C <sub>max</sub> : ↑ 68% (↑ 54 to ↑ 84) C <sub>min</sub> : ↑ 118% (↑ 91 to ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 34 to ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63% (↑ 45 to ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45% (↑ 27 to ↑ 64) Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 47% (↑ 37 to ↑ 58) C <sub>min</sub> : ↑ 47% (↑ 38 to ↑ 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. cobicistat).  L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 to ↓ 18)	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivanti dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e darunavir/ritonavir possono

	<p><math>C_{max}</math>: ↓ 37% (↓ 48 to ↓ 25)  GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔  Darunavir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔  Ritonavir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 48% (↑ 34 to ↑ 63)  Emtricitabina:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 50% (↑ 42 to ↑ 59)  <math>C_{max}</math>: ↑ 64% (↑ 54 to ↑ 74)  <math>C_{min}</math>: ↑ 59% (↑ 49 to ↑ 70)</p>	<p>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>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir  (90 mg/400 mg q.d.) +  Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil  (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir:  AUC: ↓ 34% (↓ 41 to ↓ 25)  <math>C_{max}</math>: ↓ 34% (↓ 41 to ↑ 25)  <math>C_{min}</math>: ↓ 34% (↓ 43 to ↑ 24)  Sofosbuvir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔  Efavirenz:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔  Emtricitabina:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 98% (↑ 77 to ↑ 123)  <math>C_{max}</math>: ↑ 79% (↑ 56 to ↑ 104)  <math>C_{min}</math>: ↑ 163% (↑ 137 to ↑ 197)</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir  (90 mg/400 mg q.d.) +  Emtricitabina/Rilpivirine/  Tenofovir disoproxil  (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔  Sofosbuvir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).</p>

	Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 to ↑ 50) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 91% (↑ 74 to ↑ 110)	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19% (↓ 40 to ↑ 10) GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% (↓ 30 to ↑ 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% (↑ 8 to ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Ribavirina/Tenofovir disoproxil	Ribavirina: AUC: ↑ 26% (↑ 20 to ↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 11 to ↑ 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% (↓ 16 to ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 22 to ↑ 11) C <sub>min</sub> : NC Emtricitabina: AUC: ↓ 7% (↓ 13 to ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 20 to ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di famciclovir.
<b>Antimicobatterici</b>		
Rifampicin/Tenofovir disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 to ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16% (↓ 22 to ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15% (↓ 12 to ↓ 9)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>		
Norgestimate/Ethinyl oestradiol/Tenofovir disoproxil	Norgestimate: AUC: ↓ 4% (↓ 32 to ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 27 to ↑ 24) C <sub>min</sub> : NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di norgestimate/etininil estradiolo.

	Ethinyl oestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 to ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6% (↓ 13 to ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2% (↓ 9 to ↑ 6)	
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil /Emtricitabina	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 to ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3% (↓ 3 to ↑ 9) C <sub>min</sub> : NC Emtricitabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 to ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 17 to ↓ 5) C <sub>min</sub> : NC Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 to ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13% (↑ 1 to ↑ 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% (↓ 2 to ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5% (↓ 3 to ↑ 14) C <sub>min</sub> : NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di metadone.

NC = non calcolato

<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.

#### 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/tenofovir disoproxil Krka d.d. 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 Krka d.d. 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

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.

### Tabella delle reazioni avverse

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

**Tabella 3: Tabella delle reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil e emtricitabina 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, hyperbilirubinaemia	aumento delle transaminasi

Raro:		steatosi epatica, epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>		
Molto comune:		rash
Comune:	rash vescicoboloso, 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 gli studi clinici randomizzati controllati e i programmi di accesso allargato (n = 7.319).

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

**Compromissione renale:** Poiché Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. 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).

*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

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. non è raccomandato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

#### Altre popolazioni speciali

*Soggetti con compromissione renale:* Dal momento che tenofovir disoproxil può causare tossicità renale, si raccomanda il monitoraggio stretto della funzione renale nei soggetti con compromissione renale trattati con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

*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* in tenofovir, che è un analogo nucleosidico monofosfato (nucleotide) dell'adenosina monofosfato. Sia emtricitabina che tenofovir hanno un'attività specifica nei confronti del virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1 e HIV-2) e del virus dell'epatite B.

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

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

#### Attività antivirale *in vitro*

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

#### Resistenza

*In vitro*: *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.

*In vivo - trattamento dell'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.

#### Dati clinici

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 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

a: Test Van Elteren

In uno studio randomizzato (M02-418), 190 adulti non pretrattati sono stati trattati una volta al giorno

con emtricitabina e tenofovir disoproxil in associazione con lopinavir/ritonavir somministrati una o due volte al giorno. A 48 settimane, rispettivamente il 70% e il 64% dei pazienti hanno mostrato HIV-1 RNA < 50 copie/ml con i regimi di lopinavir/ritonavir una o due volte al giorno. Le variazioni medie nella conta dei CD4 dal basale sono state +185 cellule/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).

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di emtricitabina/tenofovir disoproxil nei bambini al di sotto di 18 anni di età non sono state stabilite. L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con emtricitabina/tenofovir disoproxil in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da HIV-1 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

La bioequivalenza di una compressa rivestita con film 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<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/tenofovir disoproxil Krka d.d. 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%, nel range di concentrazione di tenofovir 0,01 to 25 µg/ml

#### 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 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

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.

#### Compromissione renale

Sono disponibili pochi dati di farmacocinetica per emtricitabina e tenofovir dopo co-somministrazione in formulazioni separate o come emtricitabina/tenofovir disoproxil 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%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  in soggetti con funzionalità renale normale a 20 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 25 (23%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  e 34 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , rispettivamente, in soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave. L'esposizione media (%CV) a tenofovir è aumentata da 2.185 (12%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  in soggetti con funzionalità renale normale a 3.064 (30%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 6.009 (42%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  e 15.985 (45%)  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  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.

#### 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  $C_{max}$  e  $AUC_{0-\infty}$  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 farmacologia di sicurezza, 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

Amido pregelatinizzato  
Croscarmellosa sodica  
Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Sodio stearil fumarato  
Acido stearico

#### Film di rivestimento

Ipromellosa 5 cP  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol  
Lacca alluminio indaco carminio (E132)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Periodo di validità dopo prima apertura del flacone: 1 mese.

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

#### *Blister*

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

#### *Flacone HDPE*

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

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

#### *Blister*

Blister OPA/Al/PE+DES/ - Alluminio  
Confezioni: 28 e 84 compresse rivestite con film.

#### *Flacone HDPE*

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene con un gel di silice come essiccante.

Confezioni: 30 compresse rivestite con film (1x30) e 90 compresse rivestite con film (3x30).

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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

### *Blister*

28 compresse rivestite con film: EU/1/17/1182/001

84 compresse rivestite con film: EU/1/17/1182/003

### *Flacone*

30 compresse rivestite con film: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) compresse rivestite con film: EU/1/17/1182/004

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

Data della prima autorizzazione: 28 aprile 2017

Data dell'ultimo rinnovo:

## **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

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Germania

Sul foglietto illustrativo del medicinale deve essere indicato il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti.

## **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**

### **• Periodic Safety Update Reports**

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. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei 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 a seguito 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 Krka d.d. in pazienti adulti 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

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

- 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 Krka d.d.
- Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. deve essere usato nei pazienti con compromissione renale solo se si ritiene che i benefici potenziali superino i rischi potenziali
- L'uso di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici. Se Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. è usato insieme a medicinali nefrotossici, la funzione renale deve essere monitorata con attenzione in base allo schema raccomandato
- Prima di iniziare il trattamento con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. si deve valutare la funzione renale basale dei pazienti
- È importante monitorare regolarmente la funzione renale durante il trattamento con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d.
- Schema raccomandato di monitoraggio della funzione renale tenendo conto della presenza o dell'assenza di fattori di rischio aggiuntivi di compromissione renale
- Istruzioni sull'uso del regolo calcolatore per la clearance della creatinina

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA/per blister e flacone**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg compresse rivestite con film

Emtricitabina/tenofovir disoproxil

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (equivalente a 300,7 mg di tenofovir disoproxil succinato oppure a 136 mg di tenofovir).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche lattosio monoidrato.  
Per ulteriori informazioni vedere il foglietto illustrativo.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

*Blister:*

28 compresse rivestite con film

84 compresse rivestite con film

*Flacone:*

30 compresse rivestite con film

90 (3 flaconi di 30) compresse rivestite con film

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad:

**Flacone**

Periodo di validità dopo prima apertura del flacone: 1 mese.

Data di apertura: \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**Blister**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

**Flacone**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

**Blister**

28 compresse rivestite con film: EU/1/17/1182/001

84 compresse rivestite con film: EU/1/17/1182/003

**Flacone**

30 compresse rivestite con film: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) compresse rivestite con film: EU/1/17/1182/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d.

<b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b>
---

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

<b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI</b>
---

PC:

SN:

NN:

<b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL BLISTER</b>
---

<b>BLISTER (OPA/Al/PE+DES– foglio Al)</b>
---

<b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b>
--

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg compresse rivestite con film  
Emtricitabina/tenofovir disoproxil

<b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b>
---

KRKA

<b>3. DAT ADI SCADENZA</b>
----------------------------

EXP

<b>4. NUMERO DI LOTTO</b>
---------------------------

Lot

<b>5. ALTRO</b>
-----------------



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ETICHETTA PER FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg compresse rivestite con film  
Emtricitabina/tenofovir disoproxil

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (equivalente a 300,7 mg di tenofovir disoproxil succinato oppure a 136 mg di tenofovir).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato.  
Per ulteriori informazioni vedere il foglietto illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film  
30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

EXP:  
Periodo di validità dopo prima apertura del falcone: 1 mese.  
Data di apertura: \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot:

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

## **B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### **Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg compresse rivestite con film** Emtricitabina/tenofovir disoproxil

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d.
3. Come prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d.
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d.
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. e a cosa serve**

**Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. contiene due principi attivi, *emtricitabina* e *tenofovir disoproxil*.** Entrambi i principi attivi sono medicinali *antiretrovirali* che vengono usati per il trattamento dell'infezione da HIV. Emtricitabina è un *inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa* e tenofovir è un *inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa*. Tuttavia, sono genericamente conosciuti come NRTI ed agiscono interferendo con la normale attività di un enzima (trascrittasi inversa) che è essenziale perché il virus possa riprodursi.

- **Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. è usato per trattare l'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana 1 (HIV-1) infection**, negli adulti di età pari o superiore a 18 anni.
- Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. deve sempre essere usato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV.
- Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. può essere somministrato in sostituzione di emtricitabina e tenofovir disoproxil usati separatamente alle stesse dosi.

**Le persone positive all'HIV possono trasmettere l'HIV** anche quando prendono questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto da una terapia antivirale efficace. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

**Questo medicinale non è una cura per l'infezione da HIV.** Mentre prende Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. lei può comunque sviluppare infezioni o altre malattie associate all'infezione da HIV.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d.**

**Non prenda Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. se è allergico a emtricitabina, tenofovir, tenofovir disoproxil succinato, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).**

→ Se questo può essere applicato a lei, informi il medico immediatamente.

## Avvertenze e precauzioni

### Durante l'assunzione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. per trattare l'HIV:

- **Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. può avere effetti a carico dei reni.** Prima e durante il trattamento, il medico può prescrivere degli esami del sangue atti a misurare la corretta funzione renale. Informi il medico se ha avuto malattie renali, o se le analisi hanno mostrato problemi ai reni. Se ha problemi ai reni, il medico potrebbe consigliarle di smettere di prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. o, se ha già l'HIV, di prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. meno frequentemente. Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. non è raccomandato se lei è affetto da una patologia renale grave o è in dialisi.
- Problemi alle ossa (talvolta risultanti in fratture) possono comparire anche a causa del danno alle cellule tubulari dei reni (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*).
- **Informi il medico se ha avuto in passato problemi al fegato, inclusa epatite.** I pazienti infetti da HIV con anche problemi al fegato (inclusa l'epatite cronica B o C), trattati con antiretrovirali, hanno un più alto rischio di complicazioni al fegato gravi e che possono provocare la morte. Se è affetto da epatite B o C, il medico valuterà attentamente il migliore regime terapeutico per lei.
- **Si informi sul suo stato di infezione da parte del virus dell'epatite B (HBV)** prima di iniziare a prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d.. Se ha un'infezione da HBV, vi è un grave rischio di problemi al fegato se smette di prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d., che lei abbia o meno l'HIV. È importante che non smetta di prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. senza parlarne con il medico: vedere paragrafo 3, *Non interrompa il trattamento con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d.*
- **Informi il medico se ha più di 65 anni.** Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. non è stato studiato in pazienti con età superiore a 65 anni.
- **Informi il medico se è intollerante al lattosio** (vedere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. contiene lattosio più avanti in questo paragrafo).

### Bambini e adolescenti

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. non è indicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### Altri medicinali e Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d.

**Non prenda Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d.** se sta già prendendo altri medicinali che contengono i componenti di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabina e tenofovir disoproxil) o qualsiasi altro medicinale antivirale che contiene tenofovir alafenamide, lamivudina o adefovir dipivoxil.

**Assunzione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. con altri medicinali che possono danneggiare i reni:** è particolarmente importante informare il medico se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali, inclusi

- aminoglicosidi (per infezione batterica)
- amfotericina B (per infezione fungina)
- foscarnet (per infezione virale)
- ganciclovir (per infezione virale)
- pentamidina (per infezioni)
- vancomicina (per infezione batterica)
- interleukina-2 (per trattare il cancro)
- cidofovir (per infezione virale)
- farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, utilizzati per alleviare i dolori ossei o

muscolari)

Se sta assumendo un altro medicinale antivirale chiamato inibitore della proteasi per trattare l'HIV, il medico potrebbe prescriverle esami del sangue per controllare meglio la sua funzionalità renale.

**È inoltre importante avvertire il medico** se sta assumendo ledipasvir/sofosbuvir per trattare un'infezione da epatite C.

**Assunzione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. con altri medicinali che contengono didanosina (per il trattamento dell'infezione da HIV):** L'assunzione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. con altri medicinali antivirali che contengono didanosina può aumentare il livello di didanosina nel sangue e può ridurre la conta di cellule CD4. Quando medicinali contenenti tenofovir disoproxil e didanosina sono stati assunti insieme, raramente sono stati riportati casi di infiammazione del pancreas e acidosi lattica (eccesso di acido lattico nel sangue), che talvolta causano la morte. Il medico dovrà considerare con estrema cautela se trattarla con tenofovir e didanosina in associazione.

→ **Informi il medico** se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali. Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

#### **Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. con cibi e bevande**

- Ogni qualvolta possibile, Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. deve essere assunto con il cibo.

#### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

- Benché vi siano dati clinici limitati sull'uso di emtricitabina/tenofovir disoproxil nelle donne in gravidanza, generalmente non viene impiegato a meno che non sia strettamente necessario.
- Se lei è una donna che può avere una gravidanza durante il trattamento con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d., deve usare un metodo contraccettivo efficace al fine di evitarla.
- Se è in corso una gravidanza o sta pianificando una gravidanza, chieda al medico i potenziali benefici e rischi della terapia con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. per lei e per il bambino.

Se ha già assunto Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. durante la gravidanza, il medico può richiedere regolarmente analisi del sangue e altri esami diagnostici per monitorare lo sviluppo del bambino. Nei bambini le cui madri hanno assunto NRTI durante la gravidanza, il beneficio della protezione contro l'HIV ha superato il rischio di effetti collaterali.

- **Non allatti con latte materno durante il trattamento con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d..** La ragione è che il principio attivo di questo medicinale viene escreto nel latte materno.
- Se è una donna infetta da HIV le si raccomanda di non allattare con latte materno, per evitare di trasmettere al neonato il virus HIV attraverso il latte.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. può causare capogiri. Se compaiono capogiri durante l'assunzione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d., **non guidi** e non usi strumenti o macchinari.

#### **Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. contiene lattosio**

Se se le è stato detto dal medico che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

### **Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. contiene sodio**

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

### **3. Come prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- **Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico.** Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **La dose raccomandata di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. è:**

- **Adulti:** una compressa ogni giorno. Quando possibile, Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. deve essere assunto con del cibo.

Se ha difficoltà nel deglutire, può usare l'estremità di un cucchiaino per frantumare la compressa. Poi misceli la polvere in circa 100 ml (metà bicchiere) d'acqua, succo d'arancia o succo d'uva e beva immediatamente.

- **Prenda sempre la dose raccomandata dal medico.** Questo è per essere sicuro che i suoi medicinali siano completamente efficaci e per ridurre il rischio di sviluppare resistenza al trattamento. Non cambi la dose a meno che non sia il medico a dirglielo.
- Il suo medico le prescriverà Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. con altri antiretrovirali. Consulti il foglio illustrativo degli altri antiretrovirali come guida sull'assunzione di questi medicinali.

Si rivolga al medico se ha domande su come non contrarre l'HIV o impedire la diffusione dell'HIV ad altre persone.

#### **Se prende più Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. di quanto deve**

Se accidentalmente prende una dose di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. superiore a quella raccomandata, contatti il medico o il più vicino centro di emergenza. Porti con sé il flacone di compresse in modo da poter descrivere facilmente cosa ha assunto.

#### **Se dimentica di prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d.**

È importante non saltare le dosi di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d..

- **Se se ne accorge entro 12 ore** dall'ora abituale di assunzione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d., prenda la compressa, preferibilmente con del cibo, appena possibile. Prenda quindi la dose successiva all'ora prevista.
- **Se se ne accorge 12 ore o più dopo** l'ora abituale di assunzione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d., non prenda la dose dimenticata. Attenda e prenda la dose successiva, preferibilmente con del cibo, all'ora prevista.

**In caso di vomito verificatosi entro 1 ora dall'assunzione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d.,** prenda un'altra compressa. Non deve prendere un'altra compressa se ha vomitato più di un'ora dopo aver preso Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d..

#### **Se interrompe il trattamento con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- L'interruzione del trattamento può ridurre gli effetti della terapia anti-HIV prescritta dal medico.

→ **Non interrompa il trattamento con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. senza contattare il medico.**

- **Se ha l'epatite B**, è particolarmente importante non interrompere il trattamento con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. senza aver contattato prima il medico. Può essere necessario ripetere le analisi del sangue per diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. In alcuni pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto può portare ad un peggioramento dell'epatite, che può essere potenzialmente fatale.
- **Comunichi immediatamente al medico** qualsiasi sintomo nuovo o insolito osservato dopo l'interruzione del trattamento, in particolare sintomi che sono normalmente associati alla infezione da epatite B.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### **Possibili effetti indesiderati gravi:**

- **L'acidosi lattica** (eccesso di acido lattico nel sangue) è un effetto indesiderato raro ma che può essere fatale. L'acidosi lattica si verifica più spesso nelle donne, specialmente se sovrappeso, e nelle persone con malattie epatiche. I seguenti possono essere segnali di acidosi lattica:
  - respiro affannoso
  - sonnolenza
  - senso di nausea, vomito
  - mal di stomaco
- **Se pensa di avere l'acidosi lattica, si rivolga immediatamente a un medico.**
- **Qualsiasi segno di infiammazione o infezione.** In alcuni pazienti con infezione da HIV avanzata (AIDS) e storia di infezioni opportunistiche (infezioni che si verificano in persone con un sistema immunitario debole), subito dopo l'avvio del trattamento anti-HIV possono verificarsi segni e sintomi di infiammazione dovuta a infezioni precedenti. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, che permette al corpo di combattere infezioni che potevano essere presenti senza sintomi evidenti.
- **Disturbi autoimmuni**, in cui il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo, possono anche verificarsi dopo aver iniziato l'assunzione di medicinali per trattare l'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Ricerchi eventuali sintomi di infezione o altri sintomi come:
  - debolezza muscolare
  - debolezza che inizia nelle mani e nei piedi e sale verso il tronco
  - palpitazioni, tremore o iperattività
- **Se nota questi o altri sintomi di infiammazione o infezione, si rivolga immediatamente a un medico.**

##### **Possibili effetti indesiderati:**

##### **Effetti indesiderati molto comuni**

*(si possono verificare in più di 1 paziente ogni 10 pazienti)*

- diarrea, vomito, nausea
- capogiri, cefalea



- eruzione cutanea
- senso di debolezza, debolezza muscolare

*Le analisi possono anche mostrare:*

- riduzioni di fosfato nel sangue
- creatinichinasi elevata

### **Effetti indesiderati comuni**

*(si possono verificare al massimo in 1 paziente ogni 10 pazienti)*

- dolore, mal di stomaco
- difficoltà nel dormire, incubi
- problemi digestivi risultanti da malessere dopo i pasti, sensazione di sazietà, gas intestinali
- eruzioni cutanee (incluse macchie rosse o pustole talvolta con vesciche e rigonfiamento della pelle), che può essere una reazione allergica, bruciore, cambiamento del colore della pelle con insorgenza di chiazze scure.
- altre reazioni allergiche, come respiro affannoso, rigonfiamenti o sensazione di testa leggera

*Le analisi possono anche mostrare:*

- diminuzione della conta dei globuli bianchi (questo può renderla più soggetta ad infezione)
- aumento dei trigliceridi (acidi grassi), bile o glucosio nel sangue
- problemi a fegato e pancreas

### **Effetti indesiderati non comuni**

*(si possono verificare al massimo in 1 paziente ogni 100 pazienti)*

- dolore addominale causato da infiammazione del pancreas
- gonfiore del viso, labbra, lingua o gola
- anemia (bassa conta di globuli rossi)
- cedimento dei muscoli, dolore muscolare o debolezza muscolare, che possono verificarsi per un danno alle cellule tubulari renali

*Le analisi possono anche mostrare:*

- riduzione del potassio nel sangue
- aumento della creatinina nel sangue
- alterazioni delle urine

### **Effetti indesiderati rari**

*(si possono verificare al massimo in 1 paziente ogni 1.000 pazienti)*

- acidosi lattica (vedere *Possibili effetti indesiderati gravi*)
- fegato grasso
- pelle e occhi gialli, prurito o dolore addominale causato da infiammazione al fegato
- infiammazione ai reni, urine abbondanti e sete, insufficienza renale, danno alle cellule tubulari dei reni
- rammollimento delle ossa (con dolore alle ossa e talvolta fratture)
- dolore alla schiena causato da problemi ai reni

I danni alle cellule tubulari renali possono essere associati a cedimento dei muscoli, rammollimento delle ossa (con dolore osseo e talvolta fratture), dolore muscolare, debolezza muscolare e diminuzione del potassio o fosfato nel sangue.

➔ **Se nota uno degli effetti indesiderati elencati sopra o se uno di essi diventa grave**, si rivolga al medico o al farmacista.

La frequenza dei seguenti effetti indesiderati non è nota.

- **Problemi alle ossa.** Alcuni pazienti che assumono medicinali antiretrovirali di associazione come emtricitabina/tenofovir disoproxil possono sviluppare una malattia delle ossa chiamata *osteonecrosi* (morte del tessuto osseo causata da perdita dell'apporto di sangue all'osso).

L'assunzione di questo tipo di medicinale per molto tempo, l'assunzione di corticosteroidi, di alcol, un sistema immunitario molto debole e il sovrappeso possono essere alcuni dei molti fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono:

- rigidità articolare
- dolore alle articolazioni (specialmente di anca, ginocchio e spalla)
- difficoltà di movimento

→ Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, si rivolga al medico.

Durante il trattamento per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente **tramite il sistema nazionale di segnalazione nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d.**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

#### *Blister*

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

#### *Flacone*

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

Periodo di validità dopo prima apertura del flacone: 1 mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- I principi attivi sono emtricitabina e tenofovir disoproxil. Ogni compressa contiene 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil (equivalente a 300,7 mg di tenofovir disoproxil succinato o 136 mg di tenofovir).
- Gli altri eccipienti sono:  
*Nucleo della compressa:* amido pregelatinizzato, croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, sodio stearil fumarato, acido stearico.  
*Film di rivestimento:* ipromellosa 5 cP, biossido di titanio (E171), macrogol, lacca alluminio indaco carminio (E132). Vedere paragrafo 2 "Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. contiene lattosio".

#### **Descrizione dell'aspetto di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. e contenuto della confezione**

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. compresse rivestite con film (compresse) sono compresse

blu, ovali, biconvesse, di dimensioni 20 mm x 10 mm.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. è disponibile in scatole contenenti blister di 28 e 84 compresse rivestite con film.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka d.d. è disponibile anche in flaconi da 30 compresse, con chiusura in polipropilene con un gel di silice come essiccante, che serve a proteggere le compresse. Sono disponibili i seguenti formati: scatola contenente 1 flacone di 30 compresse rivestite con film e 90 (3 flaconi di 30) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**Produttori**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Germany

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

**Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**France**

KRKA France Eurl

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)203 751 1888

**Questo foglio illustrativo è stato revisionato il:**

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