

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg compresse rivestite con film
Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

200 mg/10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 200 mg di emtricitabina e tenofovir alafenamide monofumarato equivalente a 10 mg di tenofovir alafenamide.

200 mg/25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 200 mg di emtricitabina e tenofovir alafenamide monofumarato equivalente a 25 mg di tenofovir alafenamide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

200 mg/10 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, grigia, rettangolare, con bordi smussati, biconvessa (circa 15 mm x 7 mm), con impresso 'ET 1' su un lato della compressa e 'V' sull'altro lato.

200 mg/25 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, blu, rettangolare, con bordi smussati, biconvessa (circa 15 mm x 7 mm), con impresso 'ET 2' su un lato della compressa e 'V' sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 35 kg) con infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) (vedere paragrafi 4.2 e 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

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis deve essere somministrato come riportato nella Tabella 1.

Tabella 1: Dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis in base al terzo medicinale nel regime di trattamento anti-HIV

Dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis	Terzo medicinale nel regime di trattamento anti-HIV (vedere paragrafo 4.5)
Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200/10 mg una volta al giorno	Atazanavir con ritonavir o cobicistat Darunavir con ritonavir o cobicistat ¹ Lopinavir con ritonavir
Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200/25 mg una volta al giorno	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapina, rilpivirina, raltegravir

¹ Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200/10 mg in combinazione con darunavir 800 mg e cobicistat 150 mg, somministrati sotto forma di compressa di associazione a dose fissa, è stato studiato in soggetti naïve al trattamento, vedere paragrafo 5.1

Dosi dimenticate

Se il paziente dimentica una dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis entro 18 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis al più presto e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis per oltre 18 ore, non deve assumere la dose dimenticata e proseguire semplicemente con lo schema di dosaggio abituale.

Se il paziente vomita entro 1 ora dall'assunzione di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis, deve assumere un'altra compressa.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis nei pazienti anziani (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis negli adulti o negli adolescenti (di età di almeno 12 anni e con peso corporeo di almeno 35 kg) con clearance della creatinina (CrCl) stimata ≥ 30 mL/min. Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis deve essere interrotto nei pazienti nei quali la CrCl stimata scende sotto 30 mL/min durante il trattamento (vedere paragrafo 5.2).

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis negli adulti con malattia renale in stadio terminale (CrCl stimata < 15 mL/min) sottoposti a emodialisi cronica; tuttavia, Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis deve essere in linea generale evitato ma può essere utilizzato in questi pazienti se i potenziali benefici superano i potenziali rischi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei giorni di emodialisi, Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis deve essere somministrato dopo il completamento del trattamento emodialitico.

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis deve essere evitato nei pazienti con CrCl stimata ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min, oppure < 15 mL/min nei pazienti che non sono sottoposti a emodialisi cronica, in quanto la sicurezza di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis non è stata stabilita in queste popolazioni.

Non è disponibile alcun dato per formulare raccomandazioni posologiche in bambini di età inferiore a 18 anni con malattia renale in stadio terminale.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis nei pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis nei bambini di età inferiore ai 12 anni o con peso corporeo < 35 kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis devono essere assunte una volta al giorno con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). A causa del gusto amaro, si raccomanda di non masticare o frantumare la compressa rivestita con film.

Per i pazienti che non sono in grado di ingoiare la compressa intera, questa può essere divisa a metà ed entrambe le metà assunte una dopo l'altra, in modo tale da assicurare che l'intera dose sia assunta 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

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

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

La sicurezza e l'efficacia di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis in pazienti co-infetti con HIV-1 e virus dell'epatite C (HCV) non sono state stabilite.

Tenofovir alafenamide è attivo nei confronti del virus dell'epatite B (HBV). Nei pazienti co-infetti con HIV e HBV, l'interruzione della terapia con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite. I pazienti co-infetti con HIV e HBV che interrompono la somministrazione di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis devono essere tenuti sotto stretta osservazione, con un *follow up* sia clinico che di laboratorio, per almeno diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Malattia epatica

La sicurezza e l'efficacia di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis in pazienti con significative alterazioni epatiche al basale non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

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

Peso e parametri metabolici

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

Disfunzione mitocondriale 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 (ipertonica, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disordini neurologici siano 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 infetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali, causando condizioni cliniche gravi, 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 includono 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 avviato un trattamento, quando necessario.

Nell'ambito della riattivazione immunitaria sono state segnalate anche malattie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo alla comparsa di tali patologie è risultato più variabile e questi eventi possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Pazienti con HIV-1 che presenta mutazioni

Deve essere evitato l'uso di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis in pazienti precedentemente trattati con antiretrovirali nei quali l'HIV-1 presenta la mutazione K65R (vedere paragrafo 5.1).

Tripla terapia nucleosidica

È stata segnalata una percentuale elevata di fallimenti virologici e resistenza emergente in stadio precoce quando tenofovir disoproxil è stato combinato con lamivudina e abacavir e con lamivudina e didanosina sotto forma di regime somministrato una volta al giorno. Pertanto, si potrebbero osservare gli stessi problemi qualora Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis venga somministrato con un terzo analogo nucleosidico.

Infezioni opportunistiche

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

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.

Nefrotossicità

Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di compromissione renale, tra cui insufficienza renale acuta e tubulopatia renale prossimale con i medicinali contenenti tenofovir alafenamide. Un potenziale rischio di nefrotossicità dovuto all'esposizione cronica a bassi livelli di tenofovir in seguito alla somministrazione di tenofovir alafenamide non può essere escluso (vedere paragrafo 5.3).

In tutti i pazienti, si raccomanda la valutazione della funzionalità renale prima o all'inizio della terapia con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis e il monitoraggio durante la terapia, come clinicamente appropriato. Nei pazienti che manifestano riduzioni clinicamente significative della funzionalità renale o segni di tubulopatia renale prossimale deve essere considerata l'interruzione del trattamento con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis.

Pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a emodialisi cronica

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis, in linea generale, deve essere evitato ma può essere utilizzato negli adulti con malattia renale in stadio terminale (CrCl stimata < 15 mL/min) sottoposti a emodialisi cronica se i potenziali benefici superano i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.2). In uno studio con emtricitabina + tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir + cobicistat somministrati sotto forma di compressa di associazione a dose fissa (E/C/F/TAF) condotto su adulti infetti da HIV-1 con malattia renale in stadio terminale (CrCl stimata < 15 mL/min) sottoposti a emodialisi cronica, l'efficacia è stata mantenuta per 48 settimane, ma l'esposizione a emtricitabina era significativamente superiore rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Sebbene non siano stati osservati nuovi problemi relativi alla sicurezza, le implicazioni dell'esposizione aumentata a emtricitabina rimangono incerte (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Co-somministrazione con altri medicinali

Non è raccomandata la co-somministrazione di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis con determinati anticonvulsivi (ad es. carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoina), antimicobatterici (ad es. rifampicina, rifabutina, rifapentina), erba di san Giovanni e inibitori della proteasi (*protease inhibitors*, PI) dell'HIV diversi da atazanavir, lopinavir e darunavir (vedere paragrafo 4.5).

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis non deve essere somministrato in concomitanza con medicinali contenenti tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis non deve essere somministrato in concomitanza con medicinali contenenti tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Emtricitabina

Studi *in vitro* e studi di farmacocinetica clinica di interazione farmaco-farmaco hanno evidenziato che il rischio di interazioni mediate da CYP tra emtricitabina e altri medicinali è basso. La co-somministrazione di emtricitabina con medicinali eliminati tramite secrezione tubulare attiva può

aumentare le concentrazioni di emtricitabina e/o del medicinale co-somministrato. I medicinali che riducono la funzionalità renale possono aumentare le concentrazioni di emtricitabina.

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide è trasportato dalla P-glicoproteina (P-gp) e dalla proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP). I medicinali che alterano notevolmente l'attività della P-gp e della BCRP possono modificare l'assorbimento di tenofovir alafenamide. I medicinali che inducono l'attività della P-gp (ad es. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) ridurrebbero l'assorbimento di tenofovir alafenamide, con conseguente riduzione della concentrazione plasmatica di tenofovir alafenamide, che può determinare la perdita dell'effetto terapeutico di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide e lo sviluppo di resistenza. La co-somministrazione di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide con altri medicinali che inibiscono l'attività della P-gp e della BCRP (ad es. cobicistat, ritonavir, ciclosporina) aumenterebbe l'assorbimento e la concentrazione plasmatica di tenofovir alafenamide. In base a dati ottenuti da uno studio *in vitro*, non ci si aspetta che la co-somministrazione di tenofovir alafenamide con inibitori della xantina ossidasi (ad es. febuxostat) aumenti l'esposizione sistemica a tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamide non è un inibitore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vitro*. Non è un inibitore o induttore di CYP3A *in vivo*. Tenofovir alafenamide è un substrato di OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro*. La distribuzione di tenofovir alafenamide nell'organismo può essere influenzata dall'attività di OATP1B1 e OATP1B3.

Altre interazioni

Tenofovir alafenamide non è un inibitore dell'uridina difosfato glucuronosiltransferasi (UGT) 1A1 umana *in vitro*. Non è noto se tenofovir alafenamide sia un inibitore di altri enzimi UGT. Emtricitabina non ha inibito la reazione di glucuronidazione di un substrato UGT non specifico *in vitro*.

Le interazioni tra i componenti di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide e i medicinali eventualmente somministrati congiuntamente sono riportate nella Tabella 2 (l'aumento è indicato come '↑', la diminuzione come '↓', nessuna variazione come '↔'). Le interazioni descritte sono basate su studi condotti con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide o con i componenti di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide come agenti singoli e/o in associazione, oppure costituiscono potenziali interazioni farmacologiche che possono verificarsi con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide.

Tabella 2: Interazioni tra i singoli componenti di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis e altri medicinali

Medicinale per area terapeutica ¹	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ²	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis
ANTI-INFETTIVI		
Antimicotici		
Ketoconazolo Itraconazolo	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis. La co-somministrazione di ketoconazolo o itraconazolo, che sono inibitori potenti della P-gp, dovrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide.	La dose raccomandata di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis è 200/10 mg una volta al giorno.

Medicinale per area terapeutica¹	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}²	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis
Fluconazolo Isavuconazolo	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis. La co-somministrazione di fluconazolo o isavuconazolo può aumentare le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide.	La dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis va stabilita in base all'antiretrovirale somministrato in concomitanza (vedere paragrafo 4.2).
Antimicobatterici		
Rifabutina Rifampicina Rifapentina	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis. La co-somministrazione di rifampicina, rifabutina e rifapentina, tutti induttori della P-gp, può ridurre le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza.	La co-somministrazione di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis e rifabutina, rifampicina o rifapentina non è raccomandata.
Medicinali anti-virus dell'epatite C		
Ledipasvir (90 mg una volta al giorno)/sofosbuvir (400 mg una volta al giorno), emtricitabina (200 mg una volta al giorno)/tenofovir alafenamide (10 mg una volta al giorno) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C _{max} : ↑ 65% C _{min} : ↑ 93% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 29% Metabolita di sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di ledipasvir o sofosbuvir. La dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis va stabilita in base all'antiretrovirale somministrato in concomitanza (vedere paragrafo 4.2).

Medicinale per area terapeutica¹	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}²	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis
Ledipasvir (90 mg una volta al giorno)/sofosbuvir (400 mg una volta al giorno), emtricitabina (200 mg una volta al giorno)/tenofovir alafenamide (25 mg una volta al giorno) ⁴	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolita di sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di ledipasvir o sofosbuvir. La dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis va stabilita in base all'antiretrovirale somministrato in concomitanza (vedere paragrafo 4.2).
Sofosbuvir (400 mg una volta al giorno)/velpatasvir (100 mg una volta al giorno), emtricitabina (200 mg una volta al giorno)/ tenofovir alafenamide (10 mg una volta al giorno) ³	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔ Metabolita di sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis va stabilita in base all'antiretrovirale somministrato in concomitanza (vedere paragrafo 4.2).

Medicinale per area terapeutica ¹	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ²	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis
Sofosbuvir/velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+ 100 mg una volta al giorno) ⁷ / emtricitabina (200 mg una volta al giorno)/ tenofovir alafenamide (10 mg una volta al giorno) ³	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% Metabolita di sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+ 100 mg una volta al giorno) ⁷ / emtricitabina (200 mg una volta al giorno)/ tenofovir alafenamide (25 mg una volta al giorno) ⁴	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolita di sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis va stabilita in base all'antiretrovirale somministrato in concomitanza (vedere paragrafo 4.2).

Medicinale per area terapeutica ¹	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ²	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris
ANTI-RETROVIRALI		
Inibitori della proteasi dell'HIV		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg una volta al giorno), tenofovir alafenamide (10 mg)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	La dose raccomandata di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris è 200/10 mg una volta al giorno.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg una volta al giorno), tenofovir alafenamide (10 mg)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	La dose raccomandata di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris è 200/10 mg una volta al giorno.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg una volta al giorno), tenofovir alafenamide (25 mg una volta al giorno) ⁵	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	La dose raccomandata di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris è 200/10 mg una volta al giorno.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg una volta al giorno), tenofovir alafenamide (10 mg una volta al giorno)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% C_{max}: ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	La dose raccomandata di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris è 200/10 mg una volta al giorno.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg una volta al giorno), tenofovir alafenamide (10 mg una volta al giorno)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	La dose raccomandata di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris è 200/10 mg una volta al giorno.

Medicinale per area terapeutica¹	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}²	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris
Tipranavir/ritonavir	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide. Tipranavir/ritonavir determina un'induzione della P-gp. L'esposizione a tenofovir alafenamide dovrebbe essere ridotta quando tipranavir/ritonavir è usato in combinazione con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide.	La co-somministrazione con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris non è raccomandata.
Altri inibitori delle proteasi	L'effetto non è noto.	Non sono disponibili dati che consentano di formulare raccomandazioni posologiche per la co-somministrazione con altri inibitori delle proteasi.
Altri antiretrovirali anti-HIV		
Dolutegravir (50 mg una volta al giorno), tenofovir alafenamide (10 mg una volta al giorno) ³	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dose raccomandata di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris è 200/25 mg una volta al giorno.
Rilpivirina (25 mg una volta al giorno), tenofovir alafenamide (25 mg una volta al giorno)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	La dose raccomandata di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris è 200/25 mg una volta al giorno.
Efavirenz (600 mg una volta al giorno), tenofovir alafenamide (40 mg una volta al giorno) ⁴	Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	La dose raccomandata di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris è 200/25 mg una volta al giorno.
Maraviroc Nevirapina Raltegravir	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide. L'esposizione a tenofovir alafenamide non dovrebbe essere influenzata da maraviroc, nevirapina o raltegravir, né dovrebbe influenzare le vie metaboliche e di escrezione rilevanti per maraviroc, nevirapina o raltegravir.	La dose raccomandata di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris è 200/25 mg una volta al giorno.
ANTICONVULSIVI		
Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoina	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide. La co-somministrazione di oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoina, tutti induttori della P-gp, può ridurre le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza.	La co-somministrazione di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris con oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoina non è raccomandata.

Medicinale per area terapeutica¹	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}²	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris
Carbamazepina (titolata da 100 mg a 300 mg due volte al giorno), emtricitabina/tenofovir alafenamide (200 mg/25 mg una volta al giorno) ^{5,6}	Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% La co-somministrazione di carbamazepina, un induttore della P-gp, riduce le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza.	La co-somministrazione di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris con carbamazepina non è raccomandata.
ANTIDEPRESSIVI		
Sertralina (50 mg una volta al giorno), tenofovir alafenamide (10 mg una volta al giorno) ³	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralina: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di sertralina. La dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris va stabilita in base all'antiretrovirale somministrato in concomitanza (vedere paragrafo 4.2).
FITOTERAPICI		
Erba di san Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris. La co-somministrazione dell'erba di san Giovanni, un induttore della P-gp, può ridurre le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza.	La co-somministrazione di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris con l'erba di san Giovanni non è raccomandata.
IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina	Interazione non studiata con nessuno dei componenti di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris. La co-somministrazione di ciclosporina, un potente inibitore della P-gp, dovrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide.	La dose raccomandata di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris è 200/10 mg una volta al giorno.
CONTRACCETTIVI ORALI		
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una volta al giorno), etinilestradiolo (0,025 mg una volta al giorno), emtricitabina/tenofovir alafenamide (200/25 mg una volta al giorno) ⁵	Norelgestromina: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiolo: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di norgestimato/etinilestradiolo. La dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris va stabilita in base all'antiretrovirale somministrato in concomitanza (vedere paragrafo 4.2).

Medicinale per area terapeutica ¹	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min} ²	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis
SEDATIVI/IPNOTICI		
Midazolam somministrato per via orale (2,5 mg in dose singola), tenofovir alafenamide (25 mg una volta al giorno)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di midazolam. La dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis va stabilita in base all'antiretrovirale somministrato in concomitanza (vedere paragrafo 4.2).
Midazolam somministrato per via endovenosa (1 mg in dose singola), tenofovir alafenamide (25 mg una volta al giorno)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Se indicate, le dosi sono quelle usate in studi clinici di interazione farmacologica.

² In caso vi siano dati disponibili da studi di interazione farmacologica.

³ Studio condotto con la compressa di associazione a dose fissa di elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide.

⁴ Studio condotto con la compressa di associazione a dose fissa di emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamide.

⁵ Studio condotto con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide.

⁶ In questo studio, emtricitabina/tenofovir alafenamide è stato assunto con cibo.

⁷ Studio condotto con 100 mg supplementari di voxilaprevir per ottenere l'esposizione a voxilaprevir prevista nei pazienti infetti da HCV.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati su Emtricitabina/Tenofovir alafenamide o sui suoi componenti in donne in gravidanza. I dati relativi all'uso di tenofovir alafenamide in donne in gravidanza non esistono o sono limitati (meno di 300 gravidanze esposte). Tuttavia, un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 1 000 gravidanze esposte) indica che emtricitabina non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di emtricitabina sui parametri di fertilità, sulla gravidanza, sullo sviluppo fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale. Gli studi con tenofovir alafenamide sugli animali non hanno mostrato effetti dannosi sui parametri di fertilità, sulla gravidanza o sullo sviluppo fetale (vedere paragrafo 5.3).

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se tenofovir alafenamide sia escreto nel latte materno. Emtricitabina è escreta nel latte materno. In studi sugli animali è stato dimostrato che tenofovir è escreto nel latte.

Le informazioni relative agli effetti di emtricitabina e tenofovir su neonati/lattanti sono insufficienti. Pertanto Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis non deve essere usato durante l'allattamento.

Al fine di evitare la trasmissione dell'HIV al lattante, si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno.

Fertilità

Non vi sono dati sulla fertilità relativi all'uso di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide negli esseri umani. Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti da parte di emtricitabina e tenofovir alafenamide sui parametri di accoppiamento o fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che sono stati riportati episodi di capogiri durante il trattamento con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

La valutazione delle reazioni avverse si basa sui dati di sicurezza ottenuti da tutti gli studi di fase 2 e 3 nei quali pazienti infetti da HIV-1 hanno ricevuto medicinali contenenti emtricitabina e tenofovir alafenamide e sull'esperienza post-marketing. In studi clinici su pazienti adulti naïve al trattamento che ricevevano emtricitabina e tenofovir alafenamide con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa di elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamide (come fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF) per 144 settimane, le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state diarrea (7%), nausea (11%) e cefalea (6%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nella Tabella 3 sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Tabella 3: Tabella delle reazioni avverse¹

Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Non comune:	anemia ²
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comune:	sogni anormali
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune:	cefalea, capogiro
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comune:	nausea
Comune:	diarrea, vomito, dolore addominale, flatulenza
Non comune:	dispepsia
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune:	eruzione cutanea
Non comune:	angioedema ^{3,4} , prurito, orticaria ⁴
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Non comune:	artralgia
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune:	stanchezza

¹ Con l'eccezione di angioedema, anemia e orticaria (vedere note 2, 3 e 4), tutte le reazioni avverse sono state identificate in studi clinici relativi a prodotti contenenti F/TAF. Le frequenze sono state ricavate da studi clinici di fase 3 con E/C/F/TAF condotti su 866 pazienti adulti naïve al trattamento trattati per 144 settimane (GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111).

² Questa reazione avversa non è stata osservata negli studi clinici relativi a prodotti contenenti F/TAF, bensì identificata negli studi clinici o nell'esperienza successiva all'immissione in commercio per emtricitabina quando utilizzata con altri antiretrovirali.

³ Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza successiva all'immissione in commercio per i medicinali contenenti emtricitabina.

⁴ Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza successiva all'immissione in commercio per i medicinali contenenti tenofovir alafenamide.

Descrizione di alcune reazioni avverse

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 state segnalate anche malattie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo alla comparsa di tali patologie è risultato più variabile e questi eventi possono manifestarsi 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).

Variazioni nelle analisi di laboratorio per i lipidi

In studi su pazienti naïve al trattamento, aumenti dal basale sono stati osservati in entrambi i gruppi di trattamento con tenofovir alafenamide fumarato e tenofovir disoproxil fumarato per i seguenti parametri lipidici a digiuno: colesterolo totale, colesterolo LDL diretto, colesterolo HDL diretto e trigliceridi alla 144^a settimana. L'aumento mediano dal basale di questi parametri è stato maggiore nel gruppo E/C/F/TAF rispetto al gruppo elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (come fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) alla 144^a settimana ($p < 0,001$ per la differenza tra i gruppi di trattamento per colesterolo totale, colesterolo LDL diretto, colesterolo HDL diretto e trigliceridi a digiuno). La variazione mediana (Q1, Q3) dal basale del rapporto tra colesterolo totale e colesterolo HDL alla 144^a settimana è stata di 0,2 (-0,3; 0,7) nel gruppo E/C/F/TAF e 0,1 (-0,4; 0,6) nel gruppo E/C/F/TDF ($p = 0,006$ per la differenza tra i gruppi di trattamento).

In uno studio su pazienti con soppressione virologica che sono passati da emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato a Emtricitabina/Tenofovir alafenamide, mantenendo il terzo agente antiretrovirale (studio GS-US-311-1089), sono stati osservati aumenti dal basale nei parametri lipidici a digiuno relativi a colesterolo totale, colesterolo LDL diretto e trigliceridi nel braccio con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide rispetto a un limitato cambiamento nel braccio con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ($p \leq 0,009$ per la differenza tra i gruppi nei cambiamenti dal basale). È stato osservato un limitato cambiamento dal basale nei valori mediani a digiuno relativi a colesterolo HDL e glucosio, o nel rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL a digiuno in entrambi i bracci di trattamento alla 96^a settimana. Nessuno dei cambiamenti è stato reputato clinicamente rilevante.

In uno studio su pazienti adulti con soppressione virologica, che sono passati da abacavir/lamivudina a Emtricitabina/Tenofovir alafenamide, mantenendo il terzo agente antiretrovirale (Studio GS-US-311-1717), sono state osservate minime variazioni nei parametri lipidici.

Parametri metabolici

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza di emtricitabina e tenofovir alafenamide è stata valutata per 48 settimane in uno studio clinico in aperto (GS-US-292-0106), nel quale pazienti pediatriche infette da HIV-1, naïve al trattamento e di età compresa tra 12 e < 18 anni, hanno ricevuto emtricitabina e tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa. Il profilo di sicurezza di emtricitabina e tenofovir alafenamide somministrati con elvitegravir e cobicistat in 50 pazienti adolescenti è stato simile a quello degli adulti (vedere paragrafo 5.1).

Altre popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

La sicurezza di emtricitabina e tenofovir alafenamide è stata valutata per 144 settimane in uno studio clinico in aperto (GS-US-292-0112), nel quale 248 pazienti infetti da HIV-1, naïve al trattamento (n = 6) o con soppressione virologica (n = 242), con compromissione renale lieve o moderata (velocità stimata di filtrazione glomerulare in base al metodo di Cockcroft-Gault [eGFR_{CG}]: 30-69 mL/min) hanno ricevuto emtricitabina e tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa. Il profilo di sicurezza in pazienti con compromissione renale lieve o moderata è stato simile a quello dei pazienti con funzione renale normale (vedere paragrafo 5.1).

La sicurezza di emtricitabina e tenofovir alafenamide è stata valutata per 48 settimane in uno studio clinico in aperto a singolo braccio (GS-US-292-1825) in cui 55 pazienti con infezione da HIV-1 virologicamente soppressi e con malattia renale in stadio terminale (eGFR_{CG} < 15 mL/min) sottoposti a emodialisi cronica hanno ricevuto emtricitabina e tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa. Non sono stati osservati nuovi problemi relativi alla sicurezza nei pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a emodialisi cronica che hanno ricevuto emtricitabina e tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir e cobicistat somministrati sotto forma di compressa di associazione a dose fissa (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con co-infezione da HIV e HBV

La sicurezza della compressa di associazione a dose fissa contenente emtricitabina e tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir e cobicistat (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide [E/C/F/TAF]) è stata valutata in uno studio clinico in aperto (GS-US-292-1249) in 72 pazienti con co-infezione da HIV/HBV, in trattamento per HIV, fino alla 48^a settimana, in cui i pazienti sono passati da un altro regime antiretrovirale (contenente tenofovir disoproxil fumarato [TDF] in 69 pazienti su 72) a E/C/F/TAF. In base a questi dati limitati, il profilo di sicurezza di emtricitabina e tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa, nei pazienti con co-infezione da HIV/HBV, è risultato essere simile a quello dei pazienti con monoinfezione da HIV-1 (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 paziente per rilevare eventuali segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di un sovradosaggio di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis consiste in misure di supporto generali, comprendenti il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente.

L'emtricitabina può essere rimossa con l'emodialisi, che consente di eliminare approssimativamente il 30% della dose di emtricitabina in una seduta dialitica di 3 ore che inizi entro 1,5 ore dopo la somministrazione di emtricitabina. Tenofovir è rimosso efficacemente con l'emodialisi, con un coefficiente di estrazione del 54% circa. Non è noto se emtricitabina o tenofovir possano essere eliminati per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale per uso sistemico; antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, associazioni. Codice ATC: J05AR17.

Meccanismo d'azione

Emtricitabina è un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) e un analogo nucleosidico della 2'-deossicitidina. Emtricitabina è fosforilata dagli enzimi cellulari per formare emtricitabina trifosfato. L'emtricitabina trifosfato inibisce la replicazione dell'HIV tramite l'incorporazione nell'acido desossiribonucleico (DNA) virale da parte della trascrittasi inversa (*reverse transcriptase*, RT) dell'HIV e la conseguente interruzione della catena del DNA. Emtricitabina è attiva nei confronti di HIV-1, HIV-2 e HBV.

Tenofovir alafenamide è un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI) e un profarmaco fosfonoamidato di tenofovir (analogo della 2'-deossiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamide è in grado di permeare nelle cellule e, grazie a una maggiore stabilità nel plasma e all'attivazione intracellulare dopo idrolisi da parte della catepsina A, tenofovir alafenamide è più efficace del tenofovir disoproxil fumarato nel concentrare tenofovir nelle cellule mononucleate del sangue periferico (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) o nelle cellule target dell'HIV, inclusi i linfociti e i macrofagi. Tenofovir intracellulare è successivamente fosforilato formando il metabolita farmacologicamente attivo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inibisce la replicazione dell'HIV tramite l'incorporazione nel DNA virale da parte della RT dell'HIV e la conseguente interruzione della catena del DNA.

Tenofovir è attivo nei confronti di HIV-1, HIV-2 e HBV.

Attività antivirale *in vitro*

Emtricitabina e tenofovir alafenamide hanno mostrato un'attività antivirale sinergica nelle colture cellulari. Non è stato osservato alcun antagonismo con emtricitabina o tenofovir alafenamide quando somministrati in combinazione con altri antiretrovirali.

L'attività antivirale di emtricitabina nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, nella linea cellulare MAGI-CCR5 e in PBMC. I valori di concentrazione efficace al 50% (EC₅₀) per emtricitabina sono stati compresi nell'intervallo 0,0013-0,64 µM. Emtricitabina ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti dei *cladi* A, B, C, D, E, F e G di HIV-1 (valori di EC₅₀ compresi tra 0,007 e 0,075 µM) e ha mostrato attività ceppo-specifica nei confronti di HIV-2 (valori di EC₅₀ compresi tra 0,007 e 1,5 µM).

L'attività antivirale di tenofovir alafenamide nei confronti di isolati clinici e di laboratorio di HIV-1 di sottotipo B è stata valutata in linee cellulari linfoblastoidi, in PBMC, in monociti/macrofagi primari e in linfociti T CD4⁺. I valori di EC₅₀ per tenofovir alafenamide sono stati compresi nell'intervallo tra 2,0 e 14,7 nM. Tenofovir alafenamide ha mostrato attività antivirale in colture cellulari nei confronti di tutti i gruppi (M, N e O), compresi i sottotipi A, B, C, D, E, F e G di HIV-1 (valori di EC₅₀ compresi tra 0,10 e 12,0 nM) e ha mostrato attività ceppo-specifica nei confronti di HIV-2 (valori di EC₅₀ compresi tra 0,91 e 2,63 nM).

Resistenza

In vitro

La ridotta suscettibilità a emtricitabina è associata alle mutazioni M184V/I nella RT dell'HIV-1.

Gli isolati HIV-1 con ridotta suscettibilità a tenofovir alafenamide presentano una mutazione K65R nella RT dell'HIV-1; inoltre, è stata transitoriamente osservata una mutazione K70E nella RT dell'HIV-1.

In pazienti naïve al trattamento

In un'analisi combinata di pazienti naïve al trattamento con antiretrovirali che ricevevano emtricitabina e tenofovir alafenamide (10 mg) somministrati con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa negli studi di fase 3 GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, l'analisi genotipica è stata effettuata su campioni di HIV-1 plasmatico isolati da tutti i pazienti con HIV-1 RNA ≥ 400 copie/mL al fallimento virologico confermato, alla 144^a settimana o al momento dell'interruzione prematura del trattamento. Fino alla 144^a settimana, lo sviluppo di una o più mutazioni primarie associate a resistenza a emtricitabina, tenofovir alafenamide o elvitegravir è stato osservato negli isolati HIV-1 di 12 pazienti su 22 con dati genotipici valutabili negli isolati accoppiati al basale e dopo fallimento del trattamento con E/C/F/TAF (12 pazienti su 866 [1,4%]) in confronto a 12 isolati su 20 dopo fallimento del trattamento nei pazienti con dati genotipici valutabili del gruppo E/C/F/TDF (12 pazienti su 867 [1,4%]). Nel gruppo E/C/F/TAF, le mutazioni emergenti sono state M184V/I (n = 11) e K65R/N (n = 2) nella RT e T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) e N155H (n = 2) nell'integrasi. Degli isolati HIV-1 di 12 pazienti con resistenza sviluppata nel gruppo E/C/F/TDF, le mutazioni emergenti sono state M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) e L210W (n = 1) nella RT e E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) e N155H/S (n = 3) nell'integrasi. La maggior parte degli isolati HIV-1 dei pazienti di entrambi i gruppi di trattamento che hanno sviluppato mutazioni associate a resistenza a elvitegravir nell'integrasi ha sviluppato anche mutazioni associate a resistenza a emtricitabina nella RT.

In pazienti co-infetti da HIV e HBV

In uno studio clinico su pazienti con HIV virologicamente soppressi co-infetti da epatite cronica B, che hanno ricevuto emtricitabina e tenofovir alafenamide, somministrati con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa (E/C/F/TAF), per 48 settimane (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pazienti sono risultati idonei per l'analisi della resistenza. In questi 2 pazienti, nessuna sostituzione di aminoacidi associata alla resistenza ad alcuno dei componenti di E/C/F/TAF è stata identificata nell'HIV-1 o nell'HBV.

Resistenza crociata in pazienti infetti da HIV-1, naïve al trattamento o con soppressione virologica
I virus resistenti a emtricitabina con sostituzione M184V/I hanno presentato resistenza crociata alla lamivudina, ma hanno mantenuto la sensibilità alla didanosina, alla stavudina, al tenofovir e alla zidovudina.

Le mutazioni K65R e K70E portano ad una ridotta suscettibilità ad abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina e tenofovir, ma mantengono la sensibilità a zidovudina.

Gli HIV-1 multinucleoside-resistenti con una mutazione T69S a doppia inserzione o con un complesso di mutazioni Q151M comprendente K65R hanno presentato una ridotta suscettibilità a tenofovir alafenamide.

Dati clinici

In pazienti naïve al trattamento non sono stati condotti studi di efficacia e sicurezza con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide.

L'efficacia clinica di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide è stata determinata tramite studi condotti con emtricitabina e tenofovir alafenamide somministrati con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa di E/C/F/TAF.

Pazienti infetti da HIV-1 naïve al trattamento

Negli studi GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111, i pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere emtricitabina 200 mg e tenofovir alafenamide 10 mg (n = 866) una volta al giorno oppure emtricitabina 200 mg + tenofovir disoproxil (come fumarato) 245 mg (n = 867) una volta al giorno, entrambi somministrati con elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg sotto forma di compressa di associazione a dose fissa. L'età media era di 36 anni (intervallo: 18-76) e i pazienti erano per l'85% di sesso maschile, per il 57% bianchi, per il 25% neri e per il 10% asiatici. Il 19% dei pazienti era di origine ispanica/latina. L'HIV-1 RNA plasmatico medio al basale era di 4,5 log₁₀ copie/mL (intervallo: 1,3-7,0) e il 23% aveva un carico virale al basale > 100 000 copie/mL. La conta media al basale delle cellule CD4+ era di 427 cellule/mm³ (intervallo: 0-1 360) e il 13% aveva una conta delle cellule CD4+ < 200 cellule/mm³.

E/C/F/TAF ha dimostrato superiorità statistica nel raggiungimento di un HIV-1 RNA < 50 copie/mL in confronto a E/C/F/TDF alla 144^a settimana. La differenza percentuale è stata del 4,2% (95% CI: da 0,6 a 7,8%). Gli esiti combinati del trattamento alla 48^a e 144^a settimana sono riportati nella Tabella 4.

Tabella 4: Esiti virologici combinati degli Studi GS-US-292-0104 e GS-US-292-0111 alla 48^a e 144^{a(a,b)} settimana

	Settimana 48		Settimana 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	92%	90%	84%	80%
Differenza di trattamento	2,0% (95% CI: da -0,7% a 4,7%)		4,2% (95% CI: da 0,6% a 7,8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL^c	4%	4%	5%	4%
Nessun dato virologico alla settimana 48 o 144	4%	6%	11%	16%
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso ^d	1%	2%	1%	3%
Interruzione del medicinale sperimentale per motivi diversi e ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL ^c	2%	4%	9%	11%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	1%	< 1%	1%	1%
Percentuale (%) di pazienti con HIV-1 RNA < 50 copie/mL per sottogruppo				
Percentuale (%) di pazienti con HIV-1 RNA < 50 copie/mL per sottogruppo				
Età				
< 50 anni	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 anni	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Sesso				
Maschile	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Femminile	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Razza				
Neri	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Non neri	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Carica virale al basale				
≤ 100 000 copie/mL	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100 000 copie/mL	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Conta delle cellule CD4+ al basale				
< 200 cellule/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 cellule/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)

	Settimana 48		Settimana 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 20 copie/mL	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Differenza di trattamento	0,4% (95% CI: da -3,0% a 3,8%)		5,4% (95% CI: da 1,5% a 9,2%)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato

- ^a Finestra di osservazione della 48^a settimana tra i giorni 294 e 377 (inclusi); finestra di osservazione della 144^a settimana tra i giorni 966 e 1049 (inclusi).
- ^b In entrambi gli studi, i pazienti sono stati stratificati per HIV-1 RNA al basale ($\leq 100\,000$ copie/mL, da $> 100\,000$ copie/mL a $\leq 400\,000$ copie/mL o $> 400\,000$ copie/mL), conta delle cellule CD4⁺ (< 50 cellule/ μ L, 50-199 cellule/ μ L o ≥ 200 cellule/ μ L) e area geografica (USA o altre).
- ^c Include i pazienti con ≥ 50 copie/mL nella finestra della 48^a o 144^a settimana, i pazienti che hanno interrotto precocemente l'assunzione a causa di mancata efficacia o perdita dell'efficacia e i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi (EA), decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia e che al momento dell'interruzione presentavano un carico virale ≥ 50 copie/mL.
- ^d Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione a causa di EA o decesso in qualsiasi momento dal giorno 1 alla finestra di osservazione se non sono stati ottenuti dati virologici sul trattamento nella finestra specificata.
- ^e Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da EA, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia, cioè ritiro del consenso, assenti alla *follow-up* ecc.

L'aumento medio dal basale della conta delle cellule CD4⁺ è stato di 230 cellule/mm³ nei pazienti che ricevevano E/C/F/TAF e di 211 cellule/mm³ nei pazienti che ricevevano E/C/F/TDF ($p = 0,024$), alla 48^a settimana, e di 326 cellule/mm³ nei pazienti trattati con E/C/F/TAF e 305 cellule/mm³ nei pazienti trattati con E/C/F/TDF ($p = 0,06$) alla 144^a settimana.

L'efficacia clinica di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide in pazienti naïve al trattamento è stata determinata anche tramite uno studio condotto con emtricitabina e tenofovir alafenamide (10 mg) somministrati con darunavir (800 mg) e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa (D/C/F/TAF). Nello Studio GS-US-299-0102, i pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere la combinazione a dose fissa di D/C/F/TAF una volta al giorno ($n = 103$) oppure darunavir e cobicistat ed emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato una volta al giorno ($n = 50$). Le percentuali di pazienti con HIV-1 RNA plasmatico < 50 copie/mL e < 20 copie/mL sono riportate nella Tabella 5.

Tabella 5: Esiti virologici nello Studio GS-US-299-0102 alla 24^a e 48^{a(a)} settimana

	Settimana 24		Settimana 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat ed emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat ed emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 50)
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	75%	74%	77%	84%
Differenza di trattamento	3,3% (95% CI: da -11,4% a 18,1%)		-6,2% (95% CI: da -19,9% a 7,4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL^b	20%	24%	16%	12%
Nessun dato virologico alla settimana 48	5%	2%	8%	4%
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso ^c	1%	0	1%	2%
Interruzione del medicinale sperimentale per motivi diversi e ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL ^d	4%	2%	7%	2%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	0	0	0	0

	Settimana 24		Settimana 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat ed emtricitabina/teno fovir disoproxil fumarato (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat ed emtricitabina/tenofovi r disoproxil fumarato (n = 50)
HIV-1 RNA < 20 copie/mL	55%	62%	63%	76%
Differenza di trattamento	-3,5% (95% CI: da -19,8% a 12,7%)		-10,7% (95% CI: da -26,3% a 4,8%)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide

^a Finestra di osservazione della 48^a settimana tra i giorni 294 e 377 (inclusi).

^b Include i pazienti con ≥ 50 copie/mL nella finestra della 48^a settimana, i pazienti che hanno interrotto precocemente l'assunzione a causa di mancata efficacia o perdita dell'efficacia e i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi (EA), decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia e che al momento dell'interruzione presentavano un carico virale ≥ 50 copie/mL.

^c Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione a causa di EA o decesso in qualsiasi momento dal giorno 1 alla finestra di osservazione se non sono stati ottenuti dati virologici sul trattamento nella finestra specificata.

^d Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da EA, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia, cioè ritiro del consenso, assenti al *follow-up* ecc.

Pazienti infetti da HIV-1 con soppressione virologica

Nello Studio GS-US-311-1089, l'efficacia e la sicurezza del passaggio da emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato a Emtricitabina/Tenofovir alafenamide con mantenimento del terzo medicinale antiretrovirale sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, condotto in adulti con soppressione virologica infetti da HIV-1 (n = 663). I pazienti dovevano presentare una soppressione stabile (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) con il regime basale da almeno 6 mesi e virus HIV-1 senza mutazioni associate a resistenza a emtricitabina o tenofovir alafenamide prima dell'arruolamento nello studio. I pazienti sono stati randomizzati con rapporto 1:1 a passare a Emtricitabina/Tenofovir alafenamide (n = 333), oppure a proseguire con il regime basale contenente emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330). I pazienti sono stati stratificati per classe del terzo medicinale nel regime di trattamento precedente. Al basale, il 46% dei pazienti riceveva emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato in combinazione con un PI potenziato e il 54% dei pazienti riceveva emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato in combinazione con un terzo medicinale non potenziato.

Gli esiti del trattamento dello Studio GS-US-311-1089 per 48 e 96 settimane sono riportati nella Tabella 6.

Tabella 6: Esiti virologici nello Studio GS-US-311-1089 alla 48^{a(a)} e 96^{a(b)} settimana

	Settimana 48		Settimana 96	
	Regime contenente Emtricitabina/ Tenofovir alafenamide (n = 333)	Regime contenente emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330)	Regime contenente Emtricitabina/ Tenofovir alafenamide (n = 333)	Regime contenente emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330)
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	94%	93%	89%	89%
Differenza di trattamento	1,3% (95% CI: da -2,5% a 5,1%)		-0,5% (95% CI: da -5,3% a 4,4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL^c	< 1%	2%	2%	1%

	Settimana 48		Settimana 96	
	Regime contenente Emtricitabina/Tenofovir alafenamide (n = 333)	Regime contenente emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330)	Regime contenente Emtricitabina/Tenofovir alafenamide (n = 333)	Regime contenente emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 330)
Nessun dato virologico alla settimana 48 o 96	5%	5%	9%	10%
Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso ^d	2%	1%	2%	2%
Interruzione del medicinale sperimentale per motivi diversi e ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL ^e	3%	5%	7%	9%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	< 1%	0	0	<1%
Percentuale (%) di pazienti con HIV-1 RNA < 50 copie/mL per regime di trattamento precedente				
PI potenziati	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Altro terzo medicinale	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

PI = inibitore della proteasi (*protease inhibitor*)

^a Finestra di osservazione della 48^a settimana tra i giorni 294 e 377 (inclusi).

^b Finestra di osservazione della 96^a settimana tra i giorni 630 e 713 (inclusi)

^c Include i pazienti con ≥ 50 copie/mL nella finestra della 48^a o alla 96^a settimana, i pazienti che hanno interrotto precocemente l'assunzione a causa di mancata efficacia o perdita dell'efficacia e i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi (EA), decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia e che al momento dell'interruzione presentavano un carico virale ≥ 50 copie/mL.

^d Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione a causa di EA o decesso in qualsiasi momento dal giorno 1 alla finestra di osservazione se non sono stati ottenuti dati virologici sul trattamento nella finestra specificata.

^e Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da EA, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia, cioè ritiro del consenso, assenti al *follow-up* ecc.

Nello Studio GS-US-311-1717, i pazienti con soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) con il regime contenente abacavir/lamivudina da almeno 6 mesi, sono stati randomizzati con rapporto 1:1 a passare a Emtricitabina/Tenofovir alafenamide (n = 280), mantenendo il terzo agente del basale, oppure a proseguire con il regime basale contenente abacavir/lamivudina (n = 276).

I pazienti sono stati stratificati per classe del terzo agente, nel regime di trattamento precedente. Al basale, il 30% dei pazienti riceveva abacavir/lamivudina in combinazione con un inibitore della proteasi potenziato e il 70% dei pazienti riceveva abacavir/lamivudina in combinazione con un terzo agente non potenziato. Le percentuali di successo virologico alla 48^a settimana erano: regime contenente Emtricitabina/Tenofovir alafenamide 89,7% (227/253 soggetti); regime contenente abacavir/lamivudina 92,7% (230/248 soggetti). Alla 48^a settimana, il passaggio al regime contenente Emtricitabina/Tenofovir alafenamide era non-inferiore rispetto al proseguimento con il regime basale contenente abacavir/lamivudina nel mantenimento dell'HIV-1 RNA < 50 copie/mL.

Pazienti infetti da HIV-1 con compromissione renale lieve o moderata

Nello Studio GS-US-292-0112, l'efficacia e la sicurezza di emtricitabina e tenofovir alafenamide sono state valutate in uno studio clinico in aperto nel quale 242 pazienti infetti da HIV-1 con compromissione renale lieve o moderata (eGFR_{CG}: 30-69 mL/min) sono passati a emtricitabina e tenofovir alafenamide (10 mg) somministrati con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa. I pazienti presentavano soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) da almeno 6 mesi prima del passaggio.

L'età media era di 58 anni (intervallo: 24-82) e 63 pazienti (26%) avevano un'età ≥ 65 anni. I pazienti erano per il 79% di sesso maschile, per il 63% bianchi, per il 18% neri e per il 14% asiatici. Il 13% dei pazienti era di origine ispanica/latina. Al basale, la eGFR mediana era di 56 mL/min e il 33% dei pazienti aveva una eGFR compresa tra 30 e 49 mL/min. La conta media al basale delle cellule CD4+ era di 664 cellule/mm³ (intervallo: 126-1 813).

Alla 144^a settimana, l'83,1% (197/237 pazienti) ha mantenuto HIV-1 RNA < 50 copie/mL dopo il passaggio a emtricitabina e tenofovir alafenamide somministrati con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa.

L'efficacia e la sicurezza di emtricitabina e tenofovir alafenamide, somministrati con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa, sono state valutate in uno studio clinico in aperto a singolo braccio (GS-US-292-1825) condotto su 55 pazienti adulti con infezione da HIV-1 e malattia renale in stadio terminale (eGFR_{CG} < 15 mL/min) sottoposti a emodialisi cronica da almeno 6 mesi prima del passaggio a emtricitabina e tenofovir alafenamide, somministrati con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa. I pazienti erano virologicamente soppressi (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) da almeno 6 mesi prima del passaggio.

L'età media era di 48 anni (intervallo: 23-64). I pazienti erano per il 76% di sesso maschile, per l'82% neri e per il 18% bianchi. Il 15% dei pazienti era di origine ispanica/latina. La conta media di cellule CD4+ al basale era di 545 cellule/mm³ (intervallo: 205-1 473). Alla 48^a settimana, l'81,8% dei pazienti (45 su 55) ha mantenuto un HIV-1 RNA < 50 copie/mL dopo il passaggio a emtricitabina e tenofovir alafenamide, somministrati con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa. Non sono stati osservati cambiamenti clinicamente significativi nei parametri lipidici a digiuno nei pazienti che hanno effettuato il passaggio a E/C/F/TAF.

Pazienti co-infetti da HIV e HBV

Nello Studio GS-US-292-1249 in aperto, l'efficacia e la sicurezza di emtricitabina e tenofovir alafenamide, somministrati in combinazione con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa (E/C/F/TAF), sono state valutate in pazienti adulti co-infetti da HIV-1 ed epatite cronica B. Sessantanove dei 72 pazienti erano sottoposti a precedente terapia antiretrovirale contenente TDF. All'inizio del trattamento con E/C/F/TAF, i 72 pazienti presentavano soppressione virologica di HIV (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) da almeno 6 mesi con o senza soppressione di HBV DNA e una funzionalità epatica compensata. L'età media era di 50 anni (intervallo: 28-67), i pazienti erano per il 92% di sesso maschile, per il 69% bianchi, per il 18% neri e per il 10% asiatici. La conta media al basale di cellule CD4+ era di 636 cellule/mm³ (intervallo: 263-1 498). L'ottantasei per cento dei pazienti (62/72) presentava una soppressione virologica dell'HBV (HBV DNA < 29 UI/mL) e il 42% (30/72) era HBeAg positivo al basale.

Dei pazienti che erano HBeAg positivi al basale, 1/30 (3,3%) ha raggiunto la sierconversione ad anti-HBe alla 48^a settimana. Dei pazienti che erano HBsAg positivi al basale, 3/70 (4,3%) hanno raggiunto la sierconversione ad anti-HBs alla 48^a settimana.

Alla 48^a settimana, il 92% dei pazienti (66/72) ha mantenuto livelli di HIV-1 RNA < 50 copie/mL dopo il passaggio a emtricitabina e tenofovir alafenamide, somministrati in combinazione con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa. La variazione media dal basale nella conta di cellule CD4+ alla 48^a settimana era di -2 cellule/mm³. Il novantadue per cento (66/72) dei pazienti presentava livelli di HBV DNA < 29 UI/mL utilizzando l'analisi missing = failure alla 48^a settimana. Dei 62 pazienti che presentavano una soppressione dell'HBV al basale, 59 hanno

mantenuto la soppressione e 3 presentavano dati mancanti. Dei 10 pazienti che non presentavano una soppressione virologica dell'HBV al basale (HBV DNA $\geq$ 29 UI/mL), 7 hanno raggiunto la soppressione, 2 hanno continuato a mostrare livelli rilevabili e 1 presentava dati mancanti.

Sono disponibili dati clinici limitati sull'utilizzo di E/C/F/TAF in pazienti co-infetti da HIV/HBV che sono naïve al trattamento.

Variazioni nelle misurazioni della densità minerale ossea

Negli studi su pazienti naïve al trattamento, emtricitabina e tenofovir alafenamide somministrati con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa sono stati associati a riduzioni minori della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) rispetto a E/C/F/TDF nelle 144 settimane di trattamento, misurata mediante analisi di assorbimetria a raggi X a doppia energia (*dual energy X ray absorptiometry*, DXA) dell'anca (variazione media: -0,8% rispetto a -3,4%, $p < 0,001$) e della colonna lombare (variazione media: -0,9% rispetto a -3,0%, $p < 0,001$). In uno studio distinto, emtricitabina e tenofovir alafenamide somministrati con darunavir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa sono stati anche associati a riduzioni minori della BMD (misurata mediante analisi DXA dell'anca e della colonna lombare) nelle 48 settimane di trattamento rispetto a darunavir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato.

In uno studio su pazienti adulti con soppressione virologica, miglioramenti della BMD sono stati osservati a 96 settimane dopo il passaggio a Emtricitabina/Tenofovir alafenamide da un regime contenente TDF, rispetto a cambiamenti minimi associati al mantenimento del regime contenente TDF, secondo quanto misurato tramite esame DXA dell'anca (variazione media dal basale pari a 1,9% vs -0,3%, $p < 0,001$) e della colonna vertebrale lombare (variazione media dal basale pari a 2,2% vs -0,2%, $p < 0,001$).

In uno studio su pazienti adulti con soppressione virologica, la BMD non ha presentato variazioni significative nelle 48 settimane dopo il passaggio a Emtricitabina/Tenofovir alafenamide da un regime contenente abacavir/lamivudina, rispetto al mantenimento del regime contenente abacavir/lamivudina, secondo quanto misurato mediante analisi DXA dell'anca (variazione media dal valore basale di 0,3% rispetto a 0,2%, $p = 0,55$) e della colonna lombare (variazione media dal valore basale di 0,1% rispetto a $< 0,1\%$, $p = 0,78$).

Variazioni delle misurazioni della funzione renale

Negli studi su pazienti naïve al trattamento, emtricitabina e tenofovir alafenamide somministrati con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa per 144 settimane sono stati associati a un minore impatto sui parametri di sicurezza renali (misurati dopo 144 settimane di trattamento mediante la eGFR_{CG} e il rapporto tra proteine e creatinina nelle urine e dopo 96 settimane di trattamento mediante il rapporto tra albumina e creatinina nelle urine) rispetto a E/C/F/TDF. Nelle 144 settimane di trattamento nessun soggetto ha interrotto l'assunzione di E/C/F/TAF a causa di eventi avversi renali emergenti durante il trattamento rispetto a 12 soggetti che hanno interrotto l'assunzione di E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

In uno studio distinto su pazienti naïve al trattamento, emtricitabina e tenofovir alafenamide somministrati con darunavir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa sono stati associati a un minore impatto sui parametri di sicurezza renali nelle 48 settimane di trattamento rispetto a darunavir e cobicistat somministrati con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (vedere anche paragrafo 4.4).

In uno studio su pazienti adulti con soppressione virologica, i valori della proteinuria tubulare sono risultati simili nei pazienti che erano passati a un regime contenente Emtricitabina/Tenofovir alafenamide, rispetto ai pazienti che avevano mantenuto un regime contenente abacavir/lamivudina, al basale. Alla 48^a settimana la variazione percentuale mediana nel gruppo Emtricitabina/Tenofovir alafenamide e in quello che aveva mantenuto il regime contenente abacavir/lamivudina era, rispettivamente, del 4% e del 16%, per quanto riguarda il rapporto tra proteina legante il retinolo e creatinina nelle urine e del 4% e del 5% per quanto riguarda il rapporto tra beta-2 microglobulina e creatinina nelle urine.

Popolazione pediatrica

Nello Studio GS-US-292-0106, l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir alafenamide sono state valutate in uno studio in aperto nel quale 50 adolescenti infetti da HIV-1 naïve al trattamento hanno ricevuto emtricitabina e tenofovir alafenamide (10 mg) somministrati con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa. I pazienti avevano un'età media di 15 anni (intervallo: 12-17) ed erano per il 56% di sesso femminile, per il 12% asiatici e per l'88% neri. Al basale, il valore mediano di HIV-1 RNA plasmatico era di 4,7 log₁₀ copie/mL, la conta mediana delle cellule CD4+ era di 456 cellule/mm³ (intervallo: 95-1 110) e la percentuale mediana di CD4+ era del 23% (intervallo: 7-45%). Complessivamente, il 22% aveva un HIV-1 RNA plasmatico al basale > 100 000 copie/mL. A 48 settimane, il 92% (46/50) ha raggiunto livelli di HIV-1 RNA < 50 copie/mL, simile alle percentuali di risposta riscontrate in studi condotti con adulti infetti da HIV-1 naïve al trattamento. L'aumento medio dal basale della conta delle cellule CD4+ alla 48^a settimana era di 224 cellule/mm³. Fino alla 48^a settimana non è stata riscontrata alcuna resistenza emergente a E/C/F/TAF.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente Emtricitabina/Tenofovir alafenamide 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

Emtricitabina è rapidamente e ampiamente assorbita dopo somministrazione orale e il picco di concentrazione plasmatica si osserva da 1 a 2 ore post-dose. Dopo somministrazione orale di dosi multiple di emtricitabina in 20 soggetti infetti da HIV-1, il picco (media ± DS) di concentrazione plasmatica di emtricitabina allo stato stazionario (C_{max}) è stato di $1,8 \pm 0,7$ µg/mL e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo in un intervallo di dosaggio di 24 ore (AUC) è stata di $10,0 \pm 3,1$ µg•h/mL. La concentrazione plasmatica media di valle allo stato stazionario 24 ore post-dose è stata uguale o maggiore rispetto al valore IC₉₀ medio *in vitro* dell'attività anti-HIV-1.

L'esposizione sistemica a emtricitabina è rimasta invariata quando emtricitabina è stata somministrata con il cibo.

Dopo somministrazione di cibo in soggetti sani, il picco di concentrazione plasmatica è stato osservato circa 1 ora post-dose per tenofovir alafenamide somministrato sotto forma di F/TAF (25 mg) o E/C/F/TAF (10 mg). La C_{max} e la AUC_{last} medie (media ± DS) in condizioni postprandiali dopo una dose singola di 25 mg di tenofovir alafenamide somministrato in Emtricitabina/Tenofovir alafenamide sono state, rispettivamente, $0,21 \pm 0,13$ µg/mL e $0,25 \pm 0,11$ µg•h/mL. La C_{max} e la AUC_{last} medie dopo una dose singola di 10 mg di tenofovir alafenamide somministrato in E/C/F/TAF sono state, rispettivamente, $0,21 \pm 0,10$ µg/mL e $0,25 \pm 0,08$ µg•h/mL.

Rispetto al digiuno, la somministrazione di tenofovir alafenamide con un pasto ricco di grassi (~800 kcal, 50% di grassi) ha determinato una riduzione della C_{max} di tenofovir alafenamide (15-37%) e un aumento della AUC_{last} (17-77%).

Distribuzione

In vitro, il legame di emtricitabina alle proteine plasmatiche umane è stato < 4% e indipendente dalla concentrazione, nell'intervallo 0,02-200 µg/mL. Al picco di concentrazione plasmatica, il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica del medicinale è stato ~ 1,0 e il rapporto medio tra concentrazione spermatica e plasmatica del medicinale è stato ~ 4,0.

In vitro, il legame di tenofovir alle proteine plasmatiche umane è < 0,7% e indipendente dalla concentrazione nell'intervallo 0,01-25 µg/mL. *Ex vivo*, il legame di tenofovir alafenamide alle proteine plasmatiche umane in campioni prelevati durante studi clinici è stato approssimativamente dell'80%.

Biotrasformazione

Gli studi *in vitro* indicano che emtricitabina non è un inibitore degli enzimi CYP umani. Dopo somministrazione di [¹⁴C]-emtricitabina, l'intera dose di emtricitabina è stata recuperata nelle urine (~ 86%) e nelle feci (~ 14%). Il tredici percento della dose è stato recuperato nelle urine in forma di tre presunti metaboliti. La biotrasformazione di emtricitabina include l'ossidazione del gruppo tiolico per formare 3'-solfossido diastereomeri (~ 9% della dose) e la coniugazione con l'acido glucuronico per formare 2'-O-glucuronide (~ 4% della dose). Non sono stati identificati altri metaboliti.

Nell'uomo, il metabolismo è un'importante via di eliminazione di tenofovir alafenamide, ed è responsabile dell'eliminazione di > 80% di una dose orale. Gli studi *in vitro* hanno evidenziato che tenofovir alafenamide è metabolizzato a tenofovir (metabolita principale) dalla catepsina A nei PBMC (inclusi i linfociti e altre cellule target dell'HIV) e nei macrofagi e dalla carbossilesterasi-1 negli epatociti. *In vivo*, tenofovir alafenamide è idrolizzato nelle cellule a formare tenofovir (metabolita principale), che è fosforilato al metabolita attivo tenofovir difosfato. In studi clinici condotti nell'uomo, una dose orale di 10 mg di tenofovir alafenamide (sommministrato con emtricitabina ed elvitegravir e cobicistat) ha determinato concentrazioni di tenofovir difosfato più di 4 volte maggiori nei PBMC e concentrazioni di tenofovir inferiori più del 90% nel plasma, in confronto a una dose orale di 245 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato) somministrato con emtricitabina ed elvitegravir e cobicistat.

In vitro, tenofovir alafenamide non è metabolizzato da CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamide è metabolizzato in misura minima da CYP3A4. In caso di co-somministrazione con l'induttore moderato di CYP3A efavirenz, l'esposizione a tenofovir alafenamide non è stata modificata in misura significativa. Dopo somministrazione di tenofovir alafenamide, la radioattività [¹⁴C] plasmatica ha presentato un profilo tempo-dipendente, con tenofovir alafenamide come sostanza più abbondante nelle prime ore e acido urico nel periodo rimanente.

Eliminazione

Emtricitabina viene escreta principalmente dai reni, con recupero completo della dose ottenuto nelle urine (circa 86%) e nelle feci (circa 14%). Il tredici percento 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.

L'escrezione renale di tenofovir alafenamide immodificato è una via minore, che comporta l'eliminazione di < 1% della dose nelle urine. Tenofovir alafenamide è eliminato principalmente dopo metabolismo a tenofovir. Tenofovir alafenamide e tenofovir hanno un'emivita plasmatica mediana, rispettivamente, di 0,51 e 32,37 ore. Tenofovir è eliminato attraverso i reni, sia mediante filtrazione glomerulare che mediante secrezione tubulare attiva.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Età, sesso ed etnia

Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative all'età, al sesso o all'etnia per emtricitabina o tenofovir alafenamide.

Popolazione pediatrica

L'esposizione a emtricitabina e tenofovir alafenamide (sommministrati con elvitegravir e cobicistat) ottenuta in 24 pazienti pediatriche di età compresa tra 12 e < 18 anni che ricevevano emtricitabina e

tenofovir alafenamide somministrati con elvitegravir e cobicistat nello Studio GS-US-292-0106 è stata simile all'esposizione ottenuta in adulti naïve al trattamento (Tabella 7).

Tabella 7: Farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir alafenamide in adolescenti e adulti naïve al trattamento antiretrovirale

	Adolescenti			Adulti		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng•h/mL)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/mL)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/mL)	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato

FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamide fumarato; TFV = tenofovir

N/A = non pertinente

I dati sono presentati come media (%CV).

^a n = 24 adolescenti (GS-US-292-0106); n = 19 adulti (GS-US-292-0102)

^b n = 23 adolescenti (GS-US-292-0106, analisi farmacocinetica di popolazione)

^c n = 539 (TAF) o 841 (TFV) adulti (GS-US-292-0111 e GS-US-292-0104, analisi farmacocinetica di popolazione)

Compromissione renale

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di tenofovir alafenamide o tenofovir tra soggetti sani e pazienti con grave compromissione renale (CrCl stimata ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min) in uno studio di fase I condotto con tenofovir alafenamide. In uno studio separato di fase I condotto con la sola emtricitabina, l'esposizione sistemica media a emtricitabina è stata maggiore nei pazienti con grave compromissione renale (CrCl stimata < 30 mL/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) rispetto ai soggetti con funzione renale normale (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$). La sicurezza di emtricitabina e tenofovir alafenamide non è stata stabilita nei pazienti con grave compromissione renale (CrCl stimata ≥ 15 mL/min e < 30 mL/min).

Le esposizioni a emtricitabina e tenofovir in 12 pazienti con malattia renale in stadio terminale (CrCl stimata < 15 mL/min) sottoposti a emodialisi cronica che avevano ricevuto emtricitabina e tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir e cobicistat sotto forma di compressa di associazione a dose fissa (E/C/F/TAF) nello studio GS-US-292-1825 erano significativamente superiori rispetto a quelle dei pazienti con funzione renale normale. Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di tenofovir alafenamide nei pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a emodialisi cronica rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Non sono stati osservati nuovi problemi relativi alla sicurezza nei pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a emodialisi cronica che hanno ricevuto emtricitabina e tenofovir alafenamide in combinazione con elvitegravir e cobicistat somministrati sotto forma di compressa di associazione a dose fissa (vedere paragrafo 4.8).

Non sono disponibili dati farmacocinetici su emtricitabina o tenofovir alafenamide in pazienti con malattia renale cronica in stadio terminale (CrCl stimata < 15 mL/min) non sottoposti a emodialisi cronica. La sicurezza di emtricitabina e tenofovir alafenamide non è stata stabilita in questi pazienti.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di emtricitabina non è stata studiata nei soggetti con compromissione epatica; tuttavia, emtricitabina non è metabolizzata in misura significativa dagli enzimi epatici e quindi l'effetto di una compromissione epatica dovrebbe essere limitato.

Non sono stati osservati cambiamenti clinicamente rilevanti della farmacocinetica di tenofovir alafenamide o del suo metabolita tenofovir nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Nei pazienti con compromissione epatica grave, le concentrazioni plasmatiche totali di tenofovir alafenamide e di tenofovir sono più basse rispetto a quelle osservate in soggetti con funzionalità epatica normale. Quando corrette per il legame con le proteine, le concentrazioni plasmatiche non legate (libere) di tenofovir alafenamide nella compromissione epatica grave e nella funzionalità epatica normale sono risultate simili.

Co-infezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

La farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir alafenamide non è stata interamente determinata in pazienti con co-infezione da HBV e/o HCV.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Emtricitabina ha mostrato un basso potenziale cancerogeno nel topo e nel ratto.

Gli studi non clinici condotti con tenofovir alafenamide nel ratto e nel cane hanno mostrato che l'osso e i reni sono i principali organi target di tossicità. La tossicità ossea è stata osservata come ridotta BMD in ratti e cani a esposizioni di tenofovir almeno quattro volte superiori rispetto a quelle attese dopo somministrazione di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide. Un'infiltrazione minima di istiociti era presente nell'occhio dei cani a esposizioni di tenofovir alafenamide e tenofovir circa 4 e 17 volte superiori, rispettivamente, rispetto a quelle attese dopo la somministrazione di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide.

Tenofovir alafenamide non è risultato mutageno o clastogenico in test convenzionali di genotossicità.

Poiché l'esposizione a tenofovir è minore nel ratto e nel topo dopo somministrazione di tenofovir alafenamide rispetto a tenofovir disoproxil fumarato, gli studi di cancerogenesi e uno studio peri- e postnatale nel ratto sono stati condotti solo con tenofovir disoproxil fumarato. Non sono stati evidenziati rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. 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 fumarato ha ridotto l'indice di vitalità e il peso dei cuccioli a dosi materne tossiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

200 mg/10 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

Film di rivestimento

Poli (vinilalcol) parzialmente idrolizzato

Biossido di titanio (E171)

Macrogol

Talco

Ossido di ferro nero (E172)

200 mg/25 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

Film di rivestimento

Poli (vinilalcol) parzialmente idrolizzato

Biossido di titanio (E171)

Macrogol

Talco

Indigo carmine, lacca di alluminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister

21 mesi

Flacone HDPE

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Flacone HDPE

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

200 mg/10 mg compresse rivestite con film

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP) bianco opaco insieme a un essiccante, contenente 30 e 90 compresse rivestite con film.

200 mg/25 mg compresse rivestite con film

Blister (OPA/alu/PE/essiccante/HDPE-alu/PE) contenente 30 e 90 compresse rivestite con film.

Blister perforato divisibile per dose unitaria (OPA/alu/PE/essiccante/HDPE-alu/PE) contenente 30 x 1 e 90 x 1 compresse rivestite con film.

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP) bianco opaco insieme a un essiccante, contenente 30 e 90 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLINO
Irlanda

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

200 mg/10 mg compresse rivestite con film

EU/1/25/1952/001

EU/1/25/1952/002

200 mg/25 mg compresse rivestite con film

EU/1/25/1952/003

EU/1/25/1952/004

EU/1/25/1952/005

EU/1/25/1952/006

EU/1/25/1952/007

EU/1/25/1952/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://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 dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti 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 dell'Agenzia europea per i medicinali.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e 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 per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg compresse rivestite con film
emtricitabina/tenofovir alafenamide

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di emtricitabina e tenofovir alafenamide monofumarato equivalente a 10 mg di tenofovir alafenamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film

90 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**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLINO
Irlanda

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

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

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

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg compresse rivestite con film
emtricitabina/tenofovir alafenamide

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di emtricitabina e tenofovir alafenamide monofumarato equivalente a 10 mg di tenofovir alafenamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film

90 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**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLINO
Irlanda

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

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg compresse rivestite con film
emtricitabina/tenofovir alafenamide

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di emtricitabina e tenofovir alafenamide monofumarato equivalente a 25 mg di tenofovir alafenamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film

90 compresse rivestite con film

30 x 1 compresse rivestite con film

90 x 1 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

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

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**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLINO
Irlanda

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

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg compresse rivestite con film
emtricitabina/tenofovir alafenamide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Blister divisibili per dose unitaria: Uso orale

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg compresse rivestite con film
emtricitabina/tenofovir alafenamide

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di emtricitabina e tenofovir alafenamide monofumarato equivalente a 25 mg di tenofovir alafenamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film

90 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**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLINO
Irlanda

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

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

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

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg compresse rivestite con film
emtricitabina/tenofovir alafenamide

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di emtricitabina e tenofovir alafenamide monofumarato equivalente a 25 mg di tenofovir alafenamide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film

90 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**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLINO
Irlanda

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

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg compresse rivestite con film
Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg compresse rivestite con film
emtricitabina/tenofovir alafenamide

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 alafenamide Viartis e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis
3. Come prendere Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis e a cosa serve

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis contiene due principi attivi:

- **emtricitabina**, un medicinale antiretrovirale appartenente alla classe degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)
- **tenofovir alafenamide**, un medicinale antiretrovirale appartenente alla classe degli inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa (NtRTI)

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis blocca l'azione dell'enzima trascrittasi inversa, che è essenziale perché il virus possa moltiplicarsi. Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis riduce quindi la quantità di HIV nel suo corpo.

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis in combinazione con altri medicinali è usato per il **trattamento dell'infezione del virus 1 dell'immunodeficienza umana (HIV-1)** negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con peso corporeo di almeno 35 kg.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis

Non prenda Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis

- Se è allergico ad **emtricitabina**, a **tenofovir alafenamide** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 di questo foglio).

Avvertenze e precauzioni

Mentre prende Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis deve continuare a farsi seguire dal medico.

Questo medicinale non guarisce dall'infezione da HIV. Mentre prende Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis lei può comunque sviluppare infezioni o altre malattie associate all'infezione da HIV.

Si rivolga al medico prima di prendere Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris:

- **Se ha o ha avuto problemi al fegato, inclusa l'epatite.** I pazienti con 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, il medico valuterà attentamente il migliore regime terapeutico per lei.

Se è affetto da epatite B, i problemi al fegato possono peggiorare quando interrompe il trattamento con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris. Non interrompa il trattamento con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris senza parlarne con il medico: vedere paragrafo 3, *Non interrompa il trattamento con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris*.

- È possibile che il medico decida di non prescrivere Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris se il suo virus ha una determinata mutazione di resistenza, poiché Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris può non riuscire a ridurre la quantità di HIV nel suo corpo in modo efficace.
- **Se è affetto da malattia renale o se gli esami hanno mostrato problemi ai suoi reni.** Il medico può richiedere esami del sangue per monitorare come stanno funzionando i suoi reni all'inizio e durante il trattamento con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris.

Mentre assume Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris

Quando inizia a prendere Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris, stia attento a:

- **segni di infiammazione o di infezione**
- **dolore alle articolazioni, rigidità o problemi alle ossa**

→ **Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, informi subito il medico.** Per maggiori informazioni vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*.

È possibile che problemi renali si verifichino durante l'assunzione di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris per un lungo periodo di tempo (vedere *Avvertenze e precauzioni*).

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini di età pari o inferiore a 11 anni o con peso corporeo inferiore a 35 kg. L'uso di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris nei bambini di età pari o inferiore a 11 anni non è ancora stato studiato.

Altri medicinali ed Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris può interagire con altri medicinali. Di conseguenza, la quantità di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris o degli altri medicinali nel sangue può variare. Ciò può impedire ai medicinali di funzionare correttamente o può peggiorarne gli effetti indesiderati. In alcuni casi, il medico può dover aggiustare la dose o controllare i livelli ematici.

Medicinali usati per il trattamento dell'epatite B:

Non deve prendere Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris insieme a medicinali contenenti:

- **tenofovir alafenamide**
- **tenofovir disoproxil**
- **lamivudina**
- **adefovir dipivoxil**

→ **Informi il medico** se sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali.

Altri tipi di medicinali:

Si rivolga al medico se sta assumendo:

- **antibiotici** utilizzati per trattare le infezioni batteriche, compresa la tubercolosi, contenenti:
 - rifabutina, rifampicina e rifapentina
- **medicinali antivirali usati per il trattamento dell'HIV:**
 - emtricitabina e tipranavir
- **anticonvulsivi**, utilizzati per trattare l'epilessia, come:
 - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoina
- **rimedi fitoterapici** utilizzati per trattare la depressione e l'ansia contenenti:
 - erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*)

→ **Informi il medico se sta assumendo questi o altri medicinali.** Non sospenda il trattamento senza contattare il medico.

Gravidanza e allattamento

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.
- Se rimane incinta, informi immediatamente il suo medico e chiedi circa i potenziali benefici e rischi della terapia antiretrovirale per lei e per il suo bambino.

Se ha già assunto Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 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 durante il trattamento con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis. La ragione è che uno dei principi attivi di questo medicinale viene escreto nel latte materno.

L'allattamento non è raccomandato per le donne sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno.

Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno **deve parlarne con il medico il prima possibile.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis può causare capogiri. Se compaiono capogiri durante l'assunzione di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis, non guidi e non usi strumenti o macchinari.

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis contiene sodio

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

3. Come prendere Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis

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

La dose raccomandata è:

Adulti: una compressa al giorno, da assumere con o senza cibo.

Adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 35 kg: una compressa al giorno, da assumere con o senza cibo.

A causa del gusto amaro, si raccomanda di non masticare o frantumare la compressa.

Se ha difficoltà a ingoiare la compressa intera, può dividerla a metà. Prenda entrambe le metà della compressa una dopo l'altra, in modo tale da assumere l'intera dose. Non conservi la compressa divisa.

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.

Se è sottoposto a dialisi, prenda la sua dose giornaliera di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris dopo il completamento della dialisi.

Se prende più Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris di quanto deve

Se prende una dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris superiore a quella raccomandata potrebbe avere un rischio più alto per gli effetti indesiderati di questo medicinale (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*).

Contatti subito il medico o il più vicino centro di emergenza. Porti con sé il flacone di compresse in modo da poter mostrare cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris

È importante che non si dimentichi alcuna dose di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris.

Se dimentica una dose:

- **qualora se ne accorga entro 18 ore** dall'ora abituale di assunzione di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris, deve prendere la compressa il prima possibile. Prenda poi la dose successiva come al solito.
- **qualora se ne accorga dopo 18 ore o più** dall'ora abituale di assunzione di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris, non prenda la dose dimenticata. Attenda e prenda la dose successiva all'ora abituale.

In caso di vomito verificatosi entro 1 ora dall'assunzione di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris, prenda un'altra compressa.

Non interrompa il trattamento con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris

Non interrompa il trattamento con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris senza parlarne al medico. L'interruzione del trattamento con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris può influenzare seriamente l'efficacia del trattamento successivo. Se il trattamento con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris viene interrotto per qualsiasi motivo, ne parli con il medico prima di iniziare nuovamente a prendere le compresse di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris.

Quando le sue scorte di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris cominciano a scarseggiare, se ne faccia dare altre dal medico o dal farmacista. È molto importante perché la quantità di virus può iniziare ad aumentare se il medicinale viene interrotto anche per pochi giorni. La malattia può diventare più difficile da trattare.

Se lei ha sia un'infezione da HIV che l'epatite B, è molto importante non interrompere il trattamento con Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris 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 può portare ad un peggioramento dell'epatite, che può essere potenzialmente mortale.

→ **Comunichi immediatamente al medico** qualsiasi sintomo nuovo o insolito osservato dopo l'interruzione del trattamento, in particolare sintomi che sono normalmente associati all'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: informi immediatamente il medico

- **Segni di infiammazione o di infezione.** In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e che hanno avuto infezioni opportunistiche in passato (infezioni che si verificano in persone con un sistema immunitario molto debole), subito dopo l'inizio di un trattamento antiretrovirale possono verificarsi segni e sintomi di infiammazione da infezioni precedenti. Si pensa che questi sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria del corpo, che permette di combattere le infezioni che possono essere presenti senza sintomi evidenti.
- Possono manifestarsi anche **malattie autoimmuni** (il sistema immunitario attacca un tessuto sano dell'organismo), quando inizia ad assumere medicinali per l'infezione da HIV. Le malattie autoimmuni possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Faccia attenzione a qualsiasi sintomo d'infezione o ad altri sintomi come:
 - debolezza muscolare
 - debolezza che inizia alle mani e ai piedi e progredisce verso il tronco
 - palpitazioni, tremore o iperattività

→ Se nota gli effetti indesiderati sopra descritti, informi immediatamente il medico.

Effetti indesiderati molto comuni

(possono riguardare più di 1 persona su 10)

- sensazione di malessere (*nausea*)

Effetti indesiderati comuni

(possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- sogni anormali
- mal di testa
- capogiro
- diarrea
- vomito
- mal di stomaco
- gas intestinali (*flatulenza*)
- eruzione cutanea
- stanchezza (*affaticamento*)

Effetti indesiderati non comuni

(possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- bassa conta di globuli rossi (*anemia*)
- problemi digestivi che determinano malessere dopo i pasti (*dispepsia*)
- gonfiore del viso, labbra, lingua o gola (*angioedema*)
- prurito
- orticaria
- dolore alle articolazioni (*artralgia*)

→ Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, informi il medico.

Altri possibili effetti indesiderati osservati durante il trattamento dell'HIV

La frequenza dei seguenti effetti indesiderati non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

- **Problemi alle ossa.** Alcuni pazienti che assumono medicinali antiretrovirali di associazione come Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris possono sviluppare una malattia delle ossa chiamata *osteonecrosi* (morte del tessuto osseo causata da riduzione dell'apporto di sangue all'osso). Assumere questo tipo di medicinali per un periodo prolungato, assumere corticosteroidi, bere alcol, avere un sistema immunitario debole ed essere sovrappeso possono essere alcuni dei molti fattori di rischio per lo sviluppo di tale malattia. Segni di osteonecrosi sono:
 - rigidità articolare
 - fastidi e dolori alle articolazioni (specialmente a livello di anche, ginocchia e spalle)
 - difficoltà di movimento

→ Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, informi il medico.

Durante la terapia 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 può essere legato 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. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris

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

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

Blister: non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Flaconi: questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

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 alafenamide Viatris

I principi attivi sono emtricitabina e tenofovir alafenamide.

Ogni compressa di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viatris rivestita con film contiene 200 mg di emtricitabina e tenofovir alafenamide monofumarato equivalente a 10 mg di tenofovir alafenamide o 200 mg di emtricitabina e tenofovir alafenamide monofumarato equivalente a 25 mg di tenofovir alafenamide.

Gli altri componenti sono**Nucleo della compressa:**

Cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, magnesio stearato.

Film di rivestimento:

Poli (vinilalcol) parzialmente idrolizzato, biossido di titanio (E171), ossido di ferro nero (E172) (solo compresse rivestite con film da 200 mg/10 mg), macrogol, talco, indigo carminio lacca di alluminio (E132) (solo compresse rivestite con film da 200 mg/25 mg).

Descrizione dell'aspetto di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film (compresse) di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg sono grigie, rivestite con film, rettangolari, con bordi smussati, biconvesse (circa 15 mm x 7 mm), impresse con 'ET 1' da un lato della compressa e con 'V' dall'altro lato.

Le compresse rivestite con film (compresse) di Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg sono blu, rivestite con film, rettangolari, con bordi smussati, biconvesse (circa 15 mm x 7 mm), impresse con 'ET 2' da un lato della compressa e con 'V' dall'altro lato.

Emtricitabina/Tenofovir alafenamide Viartis è fornito in flaconi da 30 e 90 compresse rivestite con film (con l'essiccante gel di silice, che deve rimanere nel flacone per proteggere le compresse). Il gel di silice è contenuto in una bustina o in un barattolino distinto e non deve essere inghiottito.

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

Le compresse rivestite con film da 200 mg/25 mg sono disponibili anche con confezionamento esterno contenente blister di 30 e 90 compresse rivestite con film e blister perforati divisibili per dose unitaria di 30 x 1 e 90 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLINO
Irlanda

Produttore:

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca. 1, H-2900 Komárom,
Ungheria

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

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf.: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: + 30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: + 353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatriis SIA

Tel: + 371 676 055 80

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: + 43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. Z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 123 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato <{mese AAAA}>.

Altre fonti d'informazioni

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