

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

### Eccipiente con effetti noti

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

#### *Profilassi pre-esposizione (pre-exposure prophylaxis, PrEP)*

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka è indicato, in associazione con pratiche sessuali sicure, per la profilassi pre-esposizione al fine di ridurre il rischio di infezione da HIV-1 acquisita per via sessuale in adulti e adolescenti ad alto rischio (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### Posologia

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

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

Sono disponibili formulazioni separate di emtricitabina e tenofovir disoproxil per il trattamento dell'infezione da HIV-1 se si rende necessaria l'interruzione o la modifica della dose di uno dei componenti di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka. Si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi medicinali.

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

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

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

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

#### *Compromissione renale*

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

#### *Adulti con compromissione renale*

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

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

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

#### *Pazienti pediatrici con compromissione renale*

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

#### *Compromissione della funzione epatica*

Non è richiesta alcuna modifica della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere

paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### Modo di somministrazione

Somministrazione orale. È preferibile assumere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka con il cibo.

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

Uso per la profilassi pre-esposizione in soggetti con stato HIV-1 positivo o sconosciuto.

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

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

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

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

Emtricitabina/tenofovir disoproxil non è sempre efficace nella prevenzione dell'acquisizione dell'HIV-1. Il tempo all'esordio della protezione dopo l'inizio della terapia con

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka non è noto.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka deve essere usato per la profilassi pre-esposizione solo nel quadro di una strategia generale di prevenzione dell'infezione da HIV-1 che includa l'uso di altre misure preventive dell'HIV-1 (ad es. uso costante e corretto dei profilattici, conoscenza dello stato HIV-1, analisi regolare di altre infezioni sessualmente trasmesse).

#### *Rischio di resistenza in caso di infezione da HIV-1 non rilevata*

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka deve essere usato solo per ridurre il rischio di acquisizione dell'HIV-1 in soggetti per cui è stata confermata la negatività all'HIV (vedere paragrafo 4.3). Durante l'assunzione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per la profilassi pre-esposizione, la negatività dei soggetti all'HIV deve essere riconfermata a intervalli frequenti (ad es. almeno ogni 3 mesi) usando un test combinato antigene/anticorpo.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka da solo non costituisce un regime completo per il trattamento dell'HIV-1 e, in soggetti con infezione da HIV-1 non rilevata che stanno assumendo solo Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka, sono emerse mutazioni che conferiscono resistenza all'HIV-1.

Se sono presenti sintomi clinici coerenti con un'infezione virale acuta e si sospetta un'esposizione recente (< 1 mese) all'HIV-1, l'uso di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka deve essere ritardato di almeno un mese e lo stato HIV-1 deve essere riconfermato prima di iniziare il trattamento con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per la profilassi pre-esposizione.

#### *Importanza dell'aderenza al trattamento*

L'efficacia di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per la riduzione del rischio di contrarre l'HIV-1 è fortemente correlata all'aderenza al trattamento, come dimostrato dai livelli misurabili di farmaco nel sangue (vedere paragrafo 5.1). Ai soggetti non infetti da HIV-1 deve essere consigliato ad

intervalli frequenti di aderire strettamente alla posologia giornaliera raccomandata di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka.

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

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

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

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

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

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

### Malattia epatica

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

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

### Effetti a livello renale e osseo negli adulti

#### *Effetti a livello renale*

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

#### *Monitoraggio della funzionalità renale*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Gestione della funzionalità renale nella profilassi pre-esposizione*

Emtricitabina/tenofovir disoproxil non è stato studiato in soggetti non infetti da HIV-1 con clearance della creatinina < 60 mL/min e non è quindi raccomandato per l'uso in questa popolazione. Se il fosfato sierico è < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) o la clearance della creatinina risulta inferiore a 60 mL/min in ciascun paziente che assume Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per la profilassi pre-esposizione, la funzione renale deve essere valutata nuovamente entro una settimana, includendo la misurazione delle concentrazioni di glucosio e, potassio ematico e di glucosio nelle urine (vedere paragrafo 4.8, tubulopatia prossimale). Si deve anche prendere in considerazione l'interruzione dell'uso di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka in soggetti con clearance della creatinina inferiore a 60 mL/min o con decrementi del fosfato sierico a < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). L'interruzione del trattamento con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka deve essere presa in considerazione anche in caso di declino progressivo della funzione renale qualora non sia stata identificata alcuna altra causa.

#### Effetti a livello osseo

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

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

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

In studi clinici della durata massima di 144 settimane in pazienti infetti da HIV o HBV sono state osservate riduzioni della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) con tenofovir disoproxil. Queste diminuzioni della BMD sono generalmente migliorate dopo l'interruzione del trattamento.

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

#### *Profilassi pre-esposizione*

In studi clinici su soggetti non infetti da HIV-1, sono state osservate piccole riduzioni della BMD. In uno studio su 498 uomini, le variazioni medie della BMD dal basale alla settimana 24 sono state tra -0,4% e -1,0% per anca, spina dorsale, collo del femore e trocantere in uomini che avevano ricevuto una profilassi giornaliera con emtricitabina/tenofovir disoproxil (n=247) rispetto a placebo (n=251).

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

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

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

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

#### *Effetti a livello renale*

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

#### *Monitoraggio della funzionalità renale*

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

#### *Gestione della funzionalità renale*

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

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

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

#### *Compromissione renale*

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

#### *Effetti a livello osseo*

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

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

#### Peso e parametri metabolici

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

#### Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

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

#### Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento della istituzione della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali, causando

condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

### Infezioni opportunistiche

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

### Osteonecrosi

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

### Co-somministrazione di altri medicinali

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

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

In pazienti infetti da HIV-1 che ricevevano tenofovir disoproxil in associazione a un inibitore della proteasi boosterato con ritonavir o cobicistat è stato segnalato un rischio più elevato di compromissione renale. In questi pazienti è richiesto un controllo accurato della funzione renale (vedere paragrafo 4.5). In pazienti infetti da HIV-1 con fattori di rischio renali, la co-somministrazione di tenofovir disoproxil con un inibitore della proteasi boosterato deve essere valutata con attenzione.

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

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

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

Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil nell'ambito della co-somministrazione con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir, o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ed un potenziatore farmacocinetico. Devono essere considerati i potenziali rischi e benefici associati alla somministrazione contemporanea, in particolare nei pazienti ad aumentato rischio di disfunzione

renale. I pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir contemporaneamente a tenofovir disoproxil somministrati insieme ad un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato devono essere monitorati per reazioni avverse correlate al tenofovir disoproxil.

#### *Co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina:*

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

#### Tripla terapia nucleosidica

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

#### Anziani

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

#### Lattosio

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

#### Sodio

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka 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.

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

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

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

#### Terapie concomitanti non raccomandate

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

### Didanosina

La co-somministrazione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e Tabella 2).

### Medicinali escreti per via renale

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

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

### Altre interazioni

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

**Tabella 2: Interazioni tra emtricitabina/tenofovir disoproxil o i suoi singoli componenti ed altri medicinali**

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> con un intervallo di confidenza del 90% se disponibile (meccanismo)	Raccomandazione relativa alla somministrazione congiunta con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>ANTI-INFETTIVI</b>		
<b>Antiretrovirali</b>		
<b>Inibitori delle proteasi</b>		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 to ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 to ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 to ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 to ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).

	$C_{min}$ : ↑ 51% (↑ 37 to ↑ 66)	
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
<b>NRTI</b>		
Didanosina/Tenofovir disoproxil	La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina ha comportato un aumento pari al 40-60% dell'esposizione sistemica alla didanosina.	Non è raccomandata la somministrazione contemporanea di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka e didanosina (vedere paragrafo 4.4).  L'aumento dell'esposizione sistemica alla didanosina può incrementare il rischio di reazioni avverse correlate alla didanosina. Raramente sono state riportate pancreatiti e acidosi lattiche, talvolta fatali. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina alla dose giornaliera di 400 mg è stata associata a un decremento significativo della conta di cellule CD4, possibilmente dovuto ad un'interazione intracellulare che incrementa i livelli di didanosina fosforilata (attiva). La riduzione a 250 mg della dose di didanosina co-somministrata con tenofovir disoproxil è stata associata ad alti tassi di fallimenti virologici nell'ambito di molte combinazioni testate per il trattamento dell'infezione da HIV-1.
Didanosina/Emtricitabina	Interazione non studiata.	
Lamivudina/Tenofovir disoproxil	Lamivudina: AUC: ↓ 3% (↓ 8% to ↑ 15) $C_{max}$ : ↓ 24% (↓ 44 to ↓ 12) $C_{min}$ : NC Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 to ↑ 8) $C_{max}$ : ↑ 102% (↓ 96 to ↑ 108) $C_{min}$ : NC	Lamivudina e Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka non devono essere somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.4).
Efavirenz/Tenofovir disoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 to ↓ 1) $C_{max}$ : ↓ 4% (↓ 9 to ↑ 2) $C_{min}$ : NC Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 to ↑ 6) $C_{max}$ : ↑ 7% (↓ 6 to ↑ 22) $C_{min}$ : NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di efavirenz.
<b>ANTI-INFETTIVI</b>		
<b>Agenti antivirali del virus dell'epatite B (HBV)</b>		
Adefovir dipivoxil /Tenofovir disoproxil	Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 to ↓ 7) $C_{max}$ : ↓ 7% (↓ 13 to ↓ 0) $C_{min}$ : NC Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 to ↑ 0) $C_{max}$ : ↓ 1% (↓ 7 to ↑ 6) $C_{min}$ : NC	Adefovir dipivoxil e Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka non devono essere somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.4).
<b>Agenti antivirali del virus dell'epatite C (HCV)</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 to ↑ 121) $C_{max}$ : ↑ 68% (↑ 54 to ↑ 84)	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivante dalla co-somministrazione di tenofovir

<p>(300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>C<sub>min</sub>: ↑ 118% (↑ 91 to ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (↑ 34 to ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63% (↑ 45 to ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45% (↑ 27 to ↑ 64) Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% (↑ 37 to ↑ 58) C<sub>min</sub>: ↑ 47% (↑ 38 to ↑ 57)</p>	<p>disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e atazanavir/ritonavir può aumentare le reazioni avverse legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 to ↓ 18) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 48 to ↓ 25) GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48% (↑ 34 to ↑ 63) Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 to ↑ 59) C<sub>max</sub>: ↑ 64% (↑ 54 to ↑ 74) C<sub>min</sub>: ↑ 59% (↑ 49 to ↑ 70)</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e darunavir/ritonavir può aumentare le reazioni avverse legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 to ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 to ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 to ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).</p>

	<p>C<sub>min</sub>: ↔  Efavirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Emtricitabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 98% (↑ 77 to ↑ 123)  C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 to ↑ 104)  C<sub>min</sub>: ↑ 163% (↑ 137 to ↑ 197)</p>	
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir  (90 mg/400 mg q.d.) +  Emtricitabina/Rilpivirine/ Tenofovir  disoproxil  (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Sofosbuvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Emtricitabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Rilpivirine:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 40% (↑ 31 to ↑ 50)  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 91% (↑ 74 to ↑ 110)</p>	<p>Non è raccomandato alcun  aggiustamento della dose. L'umentata  esposizione a tenofovir potrebbe  potenziare le reazioni avverse  associate con tenofovir disoproxil,  includere le patologie renali. La  funzionalità renale deve essere  strettamente monitorata (vedere  paragrafo 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir  (90 mg/400 mg q.d.) +  Dolutegravir (50 mg q.d.) +  Emtricitabina/Tenofovir disoproxil  (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  GS-331007<sup>2</sup>  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Ledipasvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Dolutegravir  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Emtricitabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Tenofovir:</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento  della dose. L'umentata esposizione a  tenofovir potrebbe potenziare le  reazioni avverse associate con  tenofovir disoproxil, includere le  patologie renali. La funzionalità renale  deve essere strettamente monitorata  (vedere paragrafo 4.4).</p>

	AUC: ↑ 65% (da ↑ 59 a ↑ 71) C <sub>max</sub> : ↑ 61% (da ↑ 51 a ↑ 72) C <sub>min</sub> : ↑ 115% (da ↑ 105 a ↑ 126)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS 331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42% (da ↑ 34 a ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (da ↑ 123 a ↑ 164) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (da ↑ 41 a ↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ 301% (da ↑ 257 a ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39% (da ↑ 20 a ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29% (da ↑ 15 a ↑ 44)</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% (da ↑ 43 a ↑ 68) C<sub>min</sub>: ↑ 39% (da ↑ 31 a ↑ 48)</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e atazanavir/ritonavir può aumentare le reazioni avverse legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (da ↓ 34 a ↓ 20) C<sub>max</sub>: ↓ 38% (da ↓ 46 a ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% (da ↓ 35 a ↓ 11) C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e darunavir/ritonavir può aumentare le reazioni avverse legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

	<p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% (da ↑ 33 a ↑ 44) C<sub>max</sub>: ↑ 55% (da ↑ 45 a ↑ 66) C<sub>min</sub>: ↑ 52% (da ↑ 45 a ↑ 59)</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (da ↓ 36 a ↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41% (da ↓ 51 a ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% (da ↓ 41 a ↓ 17) C<sub>min</sub>: ↑ 63% (da ↑ 43 a ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% (da ↑ 27 a ↑ 57) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e lopinavir/ritonavir può aumentare le reazioni avverse legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21% (da ↓ 58 a ↑ 48)</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).</p>

	<p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (da ↑ 34 a ↑ 45) C<sub>max</sub>: ↑ 46% (da ↑ 39 a ↑ 54) C<sub>min</sub>: ↑ 70% (da ↑ 61 a ↑ 79)</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38% (da ↑ 14 a ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (da ↓ 61 a ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (da ↓ 57 a ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57% (da ↓ 64 a ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (da ↑ 68 a ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77% (da ↑ 53 a ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121% (da ↑ 100 a ↑ 143)</p>	<p>Si prevede che la co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir ed efavirenz diminuisca le concentrazioni plasmatiche di velpatasvir. La co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir con regimi contenenti efavirenz non è raccomandata.</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).</p>

	<p>Tenofovir:  AUC: ↑ 40% (da ↑ 34 a ↑ 46)  C<sub>max</sub>: ↑ 44% (da ↑ 33 a ↑ 55)  C<sub>min</sub>: ↑ 84% (da ↑ 76 a ↑ 92)</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/  Voxilaprevir (400 mg/100 mg/  100 mg+100 mg q.d.)<sup>3</sup> + Darunavir  (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg  q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir  disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 30%  C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir:  AUC: ↑ 143%  C<sub>max</sub>: ↑ 72%  C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunavir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir:  AUC: ↑ 45%  C<sub>max</sub>: ↑ 60%  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 39%  C<sub>max</sub>: ↑ 48%  C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co--somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni avverse legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir  (400 mg q.d.) +  Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir  disoproxil  (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 to ↑ 10)  GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30 to ↑ 16)  Efavirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Emtricitabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Tenofovir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8 to ↑ 45)  C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose.</p>

Ribavirina/Tenofovir disoproxil	Ribavirina: AUC: ↑ 26% (↑ 20 to ↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 11 to ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di ribavirina.
<b>Agenti antivirali dell'herpes virus</b>		
Famciclovir/Emtricitabina	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 to ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 22 to ↑ 11) C <sub>min</sub> : NC Emtricitabina: AUC: ↓ 7% (↓ 13 to ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 20 to ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di famciclovir.
<b>Antimicobatterici</b>		
Rifampicina/Tenofovir disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 to ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16% (↓ 22 to ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15% (↓ 12 to ↓ 9)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>		
Norgestimato/Etinil-estradiolo/Tenofovir disoproxil	Norgestimato: AUC: ↓ 4% (↓ 32 to ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 27 to ↑ 24) C <sub>min</sub> : NC Etinil estradiolo: AUC: ↓ 4% (↓ 9 to ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6% (↓ 13 to ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2% (↓ 9 to ↑ 6)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di norgestimato/etinil estradiolo.
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil/Emtricitabina	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 to ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3% (↓ 3 to ↑ 9) C <sub>min</sub> : NC Emtricitabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 to ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 17 to ↓ 5) C <sub>min</sub> : NC Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 to ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13% (↑ 1 to ↑ 27) C <sub>min</sub> : NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di tacrolimus.
<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>		
Metadone/Tenofovir disoproxil	Metadone: AUC: ↑ 5% (↓ 2 to ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5% (↓ 3 to ↑ 14) C <sub>min</sub> : NC	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di metadone.

NC = non calcolato

N/A= non applicabile

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

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

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

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Un elevato numero di dati in donne in gravidanza (oltre 1.000 gravidanze esposte) indica che non vi sono malformazioni o tossicità fetale/neonatale associate a emtricitabina e tenofovir disoproxil. Gli

studi sugli animali condotti con emtricitabina e tenofovir disoproxil non mostrano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, se necessario, l'uso di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka durante la gravidanza può essere considerato.

#### Allattamento

È stato dimostrato che emtricitabina e tenofovir sono escreti nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di emtricitabina e tenofovir su neonati/lattanti. Pertanto Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka 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 sono disponibili dati sull'effetto di emtricitabina/tenofovir disoproxil negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di emtricitabina o tenofovir disoproxil sulla fertilità.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

###### *Infezione da HIV-1*

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

###### *Profilassi pre-esposizione*

Non sono state identificate nuove reazioni avverse ad emtricitabina/tenofovir disoproxil nei due studi randomizzati controllati verso placebo (iPrEx, Partners PrEP) in cui 2.830 adulti non infetti da HIV-1 hanno ricevuto emtricitabina/tenofovir disoproxil una volta al giorno come profilassi pre-esposizione. I pazienti sono stati seguiti per una mediana, rispettivamente, di 71 settimane e 87 settimane. La reazione avversa più frequentemente segnalata nel gruppo emtricitabina/tenofovir disoproxil nello studio iPrEx è stata la cefalea (1%).

##### Tabella delle reazioni avverse

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

**Tabella 3: Tabella delle reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil ed emtricitabina sulla base degli studi clinici e dell'esperienza post-marketing**

Frequenza	Emtricitabina	Tenofovir disoproxil
-----------	---------------	----------------------

<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>		
Comune:	neutropenia	
Non comune:	anemia <sup>2</sup>	
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>		
Comune:	reazione allergica	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>		
Molto comune:		ipofosfatemia <sup>1</sup>
Comune:	iperglicemia, ipertrigliceridemia	
Non comune:		ipokaliemia <sup>1</sup>
Raro:		acidosi lattica
<i>Disturbi psichiatrici:</i>		
Comune:	insonnia, incubi	
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>		
Molto comune:	cefalea	capogiro
Comune:	capogiro	cefalea
<i>Patologie gastrointestinali:</i>		
Molto comune:	diarrea, nausea	diarrea, vomito, nausea
Comune:	aumento dell'amilasi inclusa elevata amilasi pancreatica, aumento della lipasi sierica, vomito, dolori addominali, dispepsia	dolori addominali, distensione addominale, flatulenza
Non comune:		pancreatite
<i>Patologie epatobiliari:</i>		
Comune:	aumento dell'aspartato aminotransferasi nel siero (AST) e/o aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) nel siero, hyperbilirubinaemia	aumento delle transaminasi
Raro:		steatosi epatica, epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>		
Molto comune:		eruzione cutanea
Comune:	rash vescicolobollosa, rash pustoloso, rash maculopapuloso, eruzione cutanea, prurito, orticaria, alterazione del colorito cutaneo (iperpigmentazione) <sup>2</sup>	
Non comune:	angioedema <sup>3</sup>	
Raro:		angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>		
Molto comune:	creatinchinasi elevata	
Comune:		densità minerale ossea ridotta
Non comune:		rabdomiolisi <sup>1</sup> , debolezza muscolare <sup>1</sup>
Raro:		osteomalacia (che si è manifestata come dolore osseo e raramente ha contribuito a fratture) <sup>1,3</sup> , miopatia <sup>1</sup>
<i>Patologie renali e urinarie:</i>		
Non comune:		aumento della creatinina, proteinuria, tubulopatia renale prossimale inclusa la sindrome di Fanconi
Raro:		insufficienza renale (acuta e cronica), necrosi tubulare acuta, nefrite (inclusa nefrite interstiziale acuta) <sup>3</sup> ,

		diabete insipido nefrogenico
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>		
Molto comune:		astenia
Comune:	dolore, astenia	

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

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

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

### Descrizione di alcune reazioni avverse

#### *Compromissione renale*

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

#### *Acidosi lattica*

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

#### *Parametri metabolici*

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

#### *Sindrome da riattivazione immunitaria*

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

#### *Osteonecrosi*

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

### Popolazione pediatrica

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

frequentemente negli studi clinici nei pazienti pediatrici che negli adulti (vedere paragrafo 4.8, *Tabella delle reazioni avverse*).

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

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

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

#### Altre popolazioni speciali

##### *Soggetti con compromissione renale*

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

##### *Pazienti co-infetti HIV/HBV o HCV*

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

##### *Esacerbazioni dell'epatite dopo interruzione del trattamento*

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio è necessario monitorare il soggetto per rilevare eventuali segni di tossicità

(vedere paragrafo 4.8) e, all'occorrenza, applicare l'usuale terapia di supporto.

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

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

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

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

#### Attività antivirale *in vitro*

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

#### Resistenza

##### *In vitro*

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

##### *In vivo - trattamento dell'HIV-1*

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

- la mutazione M184I si è sviluppata in 2 dei 19 (10,5%) ceppi analizzati isolati da pazienti nel gruppo trattato con emtricitabina/tenofovir disoproxil /efavirenz e in 10 dei 29 (34,5%) ceppi analizzati isolati dal gruppo trattato con lamivudina/zidovudina/efavirenz ( $p < 0,05$  test Fisher Exact di confronto del gruppo trattato con emtricitabina+tenofovir disoproxil con il gruppo trattato con lamivudina/zidovudina tra tutti i pazienti).
- nessun virus analizzato conteneva la mutazione K65R o K70E.
- la resistenza genotipica a efavirenz, in predominanza la mutazione K103N, si è sviluppata nel virus di 13 su 19 (68%) pazienti del gruppo trattato con emtricitabina/tenofovir disoproxil /efavirenz e nel virus di 21 su 29 (72%) pazienti del gruppo di confronto.

#### *In vivo – profilassi pre-esposizione*

Sono stati analizzati campioni di plasma di 2 studi clinici su soggetti non infetti da HIV-1, iPrEx e Partners PrEP, per 4 varianti di HIV-1 che esprimono sostituzioni di aminoacidi (ad es. K65R, K70E, M184V e M184I) che potenzialmente conferiscono resistenza a tenofovir o emtricitabina. Nello studio clinico iPrEx, non sono state identificate varianti dell'HIV-1 che esprimano K65R, K70E, M184V o M184I al momento della sierconversione dei soggetti che sono stati infettati dall'HIV-1 dopo l'arruolamento nello studio. In 3 dei 10 soggetti che hanno presentato un'infezione acuta da HIV al momento dell'arruolamento nello studio, sono state identificate le mutazioni M184I e M184V nell'HIV di 2 soggetti su 2 nel gruppo emtricitabina/tenofovir disoproxil e in 1 soggetto su 8 nel gruppo placebo.

Nello studio clinico Partners PrEP, non sono state identificate varianti di HIV-1 che esprimano K65R, K70E, M184V o M184I al momento della sierconversione dei soggetti che sono stati infettati da HIV-1 durante lo studio. In 2 soggetti su 14 con infezione da HIV acuta al momento dell'arruolamento nello studio, è stata identificata la mutazione K65R nell'HIV di 1 su 5 soggetti nel gruppo tenofovir disoproxil 245 mg mentre la mutazione M184V (associata alla resistenza a emtricitabina) è stata identificata nell'HIV di 1 su 3 soggetti nel gruppo emtricitabina/tenofovir disoproxil.

#### Dati clinici

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

In uno studio clinico in aperto randomizzato (GS-01-934), i pazienti adulti HIV-1 infetti non precedentemente trattati con antiretrovirali, sono stati trattati o con un regime “una volta al giorno” costituito da emtricitabina, tenofovir disoproxil ed efavirenz ( $n=255$ ) o con un'associazione a dose fissa composta da lamivudina e zidovudina somministrata due volte al giorno ed efavirenz una volta al giorno ( $n=254$ ). I pazienti del gruppo trattato con emtricitabina e tenofovir disoproxil hanno assunto emtricitabina/tenofovir disoproxil ed efavirenz dalla 96<sup>a</sup> alla 144<sup>a</sup> settimana. Al basale i gruppi randomizzati avevano una mediana plasmatica simile di HIV-1 RNA (5,02 e 5,00  $\log_{10}$  copie/mL) e una conta CD4 (233 e 241 cellule/mm<sup>3</sup>). L'obiettivo primario di efficacia per questo studio era il raggiungimento e il mantenimento di concentrazioni validate di HIV-1 RNA  $< 400$  copie/mL oltre la 48<sup>a</sup> settimana. Secondariamente le analisi di efficacia dopo la 144<sup>a</sup> settimana includevano la percentuale di pazienti con concentrazioni di HIV-1 RNA  $< 400$  o  $< 50$  copie/mL, e variazioni rispetto al basale nella conta delle cellule CD4. Come riportato in Tabella 4, i dati relativi all'obiettivo primario alla 48<sup>a</sup> settimana hanno dimostrato che l'associazione di emtricitabina, tenofovir disoproxil ed efavirenz aveva un'efficacia antivirale superiore se confrontata con l'associazione a dose fissa di lamivudina e zidovudina con efavirenz. Nella Tabella 4 sono riportati anche i dati relativi all'obiettivo secondario alla 144<sup>a</sup> settimana.

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

	GS-01-934 Trattamento per 48 settimane		GS-01-934 Trattamento per 144 settimane	
	Emtricitabina+ tenofovir disoproxil +efavirenz	Lamivudina+ zidovudina+efavirenz	Emtricitabina+ tenofovir disoproxil +efavirenz*	Lamivudina+ zidovudina+ efavirenz
HIV-1 RNA	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)

< 400 copie/mL (TLOVR)				
Valore p	0,002**		0,004**	
differenza % (95%CI)	11% (da 4% a 19%)		13% (da 4% a 22%)	
HIV-1 RNA < 50 copie/mL (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
Valore p	0,021**		0,082**	
differenza % (95%CI)	9% (da 2% a 17%)		8% (da -1% a 17%)	
Variazione media dal basale della conta di cellule CD4 (cellule/mm <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
Valore p	0,002 <sup>a</sup>		0,089 <sup>a</sup>	
Differenza (95%CI)	32 (da 9 a 55)		41 (da 4 a 79)	

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

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

TLOVR = Time to Loss of Virologic Response

a: Test Van Elteren

In uno studio randomizzato (M02-418), 190 adulti non pretrattati sono stati trattati una volta al giorno con emtricitabina e tenofovir disoproxil in associazione con lopinavir/ritonavir somministrati una o due volte al giorno. A 48 settimane, rispettivamente il 70% e il 64% dei pazienti hanno mostrato HIV-1 RNA < 50 copie/mL con i regimi di lopinavir/ritonavir una o due volte al giorno. Le variazioni medie nella conta dei CD4 dal basale sono state +185 cellule/mm<sup>3</sup> e +196 cellule/mm<sup>3</sup> rispettivamente. La limitata esperienza in pazienti co-infetti con HIV e HBV suggerisce che il trattamento con emtricitabina o tenofovir disoproxil nella terapia antiretrovirale di associazione per controllare l'infezione da HIV provoca una riduzione in HBV DNA (riduzioni di 3 log<sub>10</sub> o da 4 a 5 log<sub>10</sub>, rispettivamente) (vedere paragrafo 4.4).

#### *Profilassi pre-esposizione*

Lo studio iPrEx (CO-US-104-0288) ha valutato emtricitabina/tenofovir disoproxil o placebo in 2.499 uomini (o donne transessuali) non infetti da HIV-1 che avevano rapporti sessuali con uomini considerati ad alto rischio di infezione da HIV. I soggetti sono stati seguiti per 4.237 anni-persona. Le caratteristiche basali sono riassunte nella Tabella 5.

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

	<b>Placebo (n = 1248)</b>	<b>Emtricitabina/tenofovir disoproxil (n = 1251)</b>
<b>Età (anni), media (DS)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Razza, N (%)</b>		
Nera/Afroamericana	97 (8)	117 (9)
Bianca	208 (17)	223 (18)
Mista/Altra	878 (70)	849 (68)
Asiatica	65 (5)	62 (5)
<b>Etnia ispanica/latina, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Fattori di rischio sessuale allo screening</b>		
Numero di partner 12 settimane precedenti, media (DS)	18 (43)	18 (35)
URAI 12 settimane precedenti, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI con partner HIV+ (o stato sconosciuto) 6 mesi precedenti, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Coinvolgimento in sesso transazionale ultimi 6 mesi, N (%)	510 (41)	517 (41)

Partner HIV+ noto ultimi 6 mesi, N (%)	32 (3)	23 (2)
Sieroreattività alla sifilide, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Infezione da virus dell'herpes simplex umano di tipo 2, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Esterasi leucocitaria urinaria positiva, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = rapporto anale ricettivo non protetto (*unprotected receptive anal intercourse*)

L'incidenza della sierconversione dell'HIV in generale e nel sottogruppo che riferiva rapporti anali ricettivi non protetti sono illustrati nella Tabella 6. L'efficacia è strettamente correlata all'aderenza, valutata mediante identificazione di livelli plasmatici o intracellulari di farmaco in uno studio caso-controllo (Tabella 7).

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

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

<sup>a</sup> Valori p ottenuti con test dei ranghi logaritmici. I valori p per URAI si riferiscono all'ipotesi nulla che l'efficacia differisca tra i diversi sottogruppi (URAI, non URAI).

<sup>b</sup> Riduzione del rischio relativo calcolata per mITT in base alla sierconversione avvenuta dopo il basale, fino alla prima visita post-trattamento (circa 1 mese dopo l'ultima somministrazione del farmaco in studio)

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

Coorte	Farmaco rilevato	Farmaco non rilevato	Riduzione del rischio relativo (95% CI a 2 code) <sup>a</sup>
Soggetti HIV positivi	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Soggetti di controllo HIV negativi accoppiati	63 (44%)	81 (56%)	—

<sup>a</sup> Riduzione del rischio relativo calcolata sulla sierconversione post-basale dal periodo di trattamento in doppio cieco fino al periodo di follow-up di 8 settimane. Solo i campioni di soggetti randomizzati a emtricitabina/tenofovir disoproxil sono stati valutati per livelli rilevabili di tenofovir disoproxil-DP plasmatico o intracellulare.

Lo studio clinico Partners PrEP (CO-US-104-0380) ha valutato emtricitabina/tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil 245 mg o placebo in 4.758 soggetti non infetti da HIV provenienti da Kenia e Uganda che facevano parte di coppie eterosessuali sierologicamente discordanti. I soggetti sono stati seguiti per 7.830 anni-persona. Le caratteristiche basali sono riassunte nella Tabella 8.

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

	Placebo (n = 1584)	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 1584)	Emtricitabina/tenofovir disoproxil (n = 1579)
<b>Età (anni), mediana (Q1, Q3)</b>	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
<b>Sesso, N (%)</b>			
Maschile	963 (61)	986 (62)	1013 (64)

Femminile	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Caratteristiche chiave della coppia, N (%) o mediana (Q1, Q3)</b>			
Sposato/a con partner dello studio	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Anni di convivenza con partner dello studio	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Anni di conoscenza dello stato discordante	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

L'incidenza di sieroconversione dell'HIV è illustrata nella Tabella 9. Il tasso di sieroconversione dell'HIV-1 nei maschi era di 0,24/100 anni-persona di esposizione a emtricitabina/tenofovir disoproxil e il tasso di sieroconversione dell'HIV-1 nelle femmine era di 0,95/100 anni-persona di esposizione a emtricitabina/tenofovir disoproxil. L'efficacia era strettamente correlata all'aderenza al trattamento, come valutato dall'identificazione di livelli plasmatici o intracellulari di farmaco, ed era maggiore tra i partecipanti al sottostudio che avevano ricevuto consigli attivi sull'adesione al trattamento, come illustrato nella Tabella 10.

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

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

<sup>a</sup> Riduzione del rischio relativo misurato per la coorte mITT in base alla sieroconversione post-basale, I confronti per i gruppi attivi di studio sono effettuati rispetto a placebo.

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

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

<sup>a</sup> "Caso" = sieroconversione dell'HIV; "Coorte" = 100 soggetti selezionati casualmente per ciascun gruppo (tenofovir disoproxil 245 mg e emtricitabina/tenofovir disoproxil). Sono stati valutati per livelli plasmatici rilevabili di tenofovir solo i campioni di Caso o Coorte di soggetti randomizzati a tenofovir disoproxil 245 mg o emtricitabina/tenofovir disoproxil.

<sup>b</sup> I partecipanti al sottostudio sono stati sottoposti a un monitoraggio attivo dell'aderenza al trattamento, ad es. visite domiciliari non annunciate e conteggio delle pillole e consigli per migliorare la compliance al farmaco in studio.

### Popolazione pediatrica

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

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

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

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

### *Studi con emtricitabina*

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

### *Studi con tenofovir disoproxil*

Nello studio GS-US-104-0321, 87 pazienti precedentemente trattati infetti da HIV-1 di età compresa tra 12 e 18 anni sono stati trattati con tenofovir disoproxil ( $n = 45$ ) o placebo ( $n = 42$ ) in associazione con un regime di base ottimizzato (OBR) per 48 settimane. A causa dei limiti dello studio, non sono stati dimostrati i benefici di tenofovir disoproxil rispetto al placebo in base ai livelli plasmatici di HIV-1 RNA alla settimana 24. Tuttavia, ci si aspetta un beneficio per la popolazione di adolescenti basato sull'estrapolazione dei dati relativi agli adulti e sui dati farmacocinetici comparativi (vedere paragrafo 5.2).

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

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

Sono state riportate riduzioni nella BMD nei pazienti pediatrici. Nei pazienti sottoposti a trattamento con tenofovir disoproxil oppure stavudina o zidovudina, lo Z-score medio della BMD della colonna vertebrale lombare è risultato essere di -1,034 e -0,498, e lo Z-score medio della BMD corporea totale è risultato essere di -0,471 e -0,386 rispettivamente, al basale. Le variazioni medie alla settimana 48 (termine della fase randomizzata) sono risultate essere 0,032 e 0,087 nello Z-score della BMD della colonna vertebrale lombare, e -0,184 e -0,027 nello Z-score della BMD corporea totale per i gruppi di tenofovir disoproxil e stavudina o zidovudina rispettivamente. Il tasso medio di incremento osseo della colonna vertebrale lombare alla settimana 48 è risultato essere simile tra il gruppo trattato con tenofovir disoproxil e il gruppo trattato con stavudina o zidovudina. L'incremento osseo corporeo

totale è risultato inferiore nel gruppo trattato con tenofovir disoproxil rispetto a quello nel gruppo trattato con stavudina o zidovudina. Un soggetto trattato con tenofovir disoproxil e nessun soggetto trattato con stavudina o zidovudina hanno manifestato una diminuzione significativa (> 4%) della BMD della colonna vertebrale lombare alla settimana 48. Gli Z-score della BMD sono diminuiti di -0,012 per la colonna vertebrale lombare e di -0,338 per l'area corporea totale nei 64 soggetti trattati con tenofovir disoproxil per 96 settimane. Gli Z-scores della BMD non sono stati corretti per altezza e peso.

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

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

Ci si attende che l'efficacia e la sicurezza di emtricitabina/tenofovir disoproxil per la profilassi pre-esposizione negli adolescenti che aderiscono al dosaggio giornaliero siano simili a quelle negli adulti con lo stesso livello di aderenza. I potenziali effetti a livello renale e osseo derivanti dall'uso a lungo termine di emtricitabina/tenofovir per la profilassi pre-esposizione negli adolescenti sono incerti (vedere paragrafo 4.4).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

Vi è un limitato metabolismo di emtricitabina. La biotrasformazione di emtricitabina include l'ossidazione del gruppo tiolico per formare 3'-solfossido diastereomeri (circa 9% della dose) e la coniugazione con l'acido glucuronico per formare 2'-O-glucuronide (circa 4% della dose). Gli studi *in vitro* hanno determinato che né tenofovir disoproxil né tenofovir sono substrati degli enzimi CYP450. Né emtricitabina né tenofovir inibiscono *in vitro* il metabolismo dei farmaci mediato da una delle principali isoforme umane CYP450 coinvolte nella biotrasformazione dei farmaci. Inoltre, emtricitabina non inibisce la uridin-5'-difosfoglucuroniltransferasi, enzima responsabile della

glucuronidazione.

### Eliminazione

Emtricitabina viene escreta principalmente dai reni, con recupero completo della dose ottenuto nelle urine (circa 86%) e nelle feci (circa 14%). Il tredici per cento della dose di emtricitabina viene recuperato nelle urine sotto forma di tre metaboliti. La clearance sistemica di emtricitabina è in media di 307 mL/min. A seguito di somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di emtricitabina è di circa 10 ore.

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

### Anziani

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

### Sesso

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

### Etnia

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

### Popolazione pediatrica

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

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

### Compromissione renale

Sono disponibili pochi dati di farmacocinetica per emtricitabina e tenofovir dopo co-somministrazione in formulazioni separate o come emtricitabina/tenofovir disoproxil in pazienti con compromissione renale. I parametri farmacocinetici sono stati principalmente determinati in seguito alla somministrazione di una singola dose di emtricitabina 200 mg o tenofovir disoproxil 245 mg a soggetti non infetti da HIV con vari gradi di compromissione renale. Il grado di compromissione

renale è stato definito in base alla clearance della creatinina (CrCl) (funzione renale normale quando CrCl > 80 mL/min; lieve compromissione con CrCl = 50-79 mL/min; moderata compromissione con CrCl = 30-49 mL/min e severa compromissione con CrCl = 10-29 mL/min).

L'esposizione media (%CV) ad emtricitabina è aumentata da 12 (25%) µg•h/mL in soggetti con funzionalità renale normale a 20 (6%) µg•h/mL, 25 (23%) µg•h/mL e 34 (6%) µg•h/mL, rispettivamente, in soggetti con compromissione renale lieve, moderata e severa. L'esposizione media (%CV) a tenofovir è aumentata da 2.185 (12%) ng•h/mL in soggetti con funzionalità renale normale a 3.064 (30%) ng•h/mL, 6.009 (42%) ng•h/mL e 15.985 (45%) ng•h/mL rispettivamente in soggetti con lieve, moderata e severa compromissione renale.

L'aumentato intervallo di dose per emtricitabina/tenofovir disoproxil in pazienti infetti da HIV-1 con moderata compromissione renale dovrebbe produrre concentrazioni più alte al picco plasmatico e una più bassa C<sub>min</sub> rispetto a pazienti con funzione renale normale. In soggetti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) che richiedono emodialisi, l'esposizione al farmaco tra le dialisi aumenta sostanzialmente a 53 (19%) µg•h/mL nelle 72 ore per emtricitabina, e a 42.857 (29%) ng•h/mL di tenofovir nelle 48 ore.

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

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

### Compromissione epatica

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

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

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### *Emtricitabina*

I dati preclinici su emtricitabina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

### *Tenofovir disoproxil*

Gli studi preclinici di farmacologia di sicurezza su tenofovir disoproxil non rivelano rischi particolari per l'uomo. I risultati di studi di tossicità a dosi ripetute effettuati su ratti, cani e scimmie a livelli analoghi o superiori a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica includono

tossicità renale e ossea e una diminuzione della concentrazione sierica di fosfato. La tossicità ossea è stata diagnosticata come osteomalacia (nelle scimmie) e ridotta BMD (in ratti e cani). In ratti e cani giovani adulti, la tossicità ossea si è verificata ad esposizioni  $\geq 5$  volte l'esposizione dei pazienti pediatrici o adulti; in giovani scimmie infettate, la tossicità ossea si è manifestata ad esposizioni molto elevate dopo somministrazione sottocutanea ( $\geq 40$  volte l'esposizione dei pazienti). I risultati degli studi effettuati su ratti e scimmie suggeriscono una riduzione dell'assorbimento intestinale di fosfato correlata alla sostanza, con potenziale riduzione secondaria della BMD.

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

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

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

#### *Associazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil*

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

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

#### Film di rivestimento

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

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Periodo di validità dopo prima apertura del flacone: 2 mesi.

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

##### *Blister*

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

##### *Flacone HDPE*

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

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

##### *Blister*

Blister OPA/Al/PE+DES/ - Alluminio

Confezioni: 28, 84 compresse rivestite con film e 28 x 1 compressa rivestita con film.

##### *Flacone HDPE*

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura anti-manomissione a prova di bambino in polipropilene con un gel di silice come essiccante.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

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

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

##### *Blister*

EU/1/16/1151/001 - 28 compresse rivestite con film

EU/1/16/1151/003 - 84 compresse rivestite con film

EU/1/16/1151/005 - 28 x 1 compressa rivestita con film

##### *Flacone*

EU/1/16/1151/002 - 30 compresse rivestite con film

EU/1/16/1151/004 - 90 (3 x 30) compresse rivestite con film

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

Data della prima autorizzazione: 8 Dicembre 2016

Data dell'ultimo rinnovo: 15 Settembre 2021

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

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

## **ALLEGATO II**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che tutti i medici che potrebbero prescrivere/usare Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka in adulti e adolescenti per la PrEP siano dotati di un pacchetto informativo per il medico contenente il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e un opuscolo educativo appropriato, descritto di seguito:

- Opuscolo educativo sulla PrEP per i prescrittori, intitolato “Importanti informazioni di sicurezza per i prescrittori di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka nell’indicazione di profilassi pre-esposizione (PrEP)”
- Elenco di controllo sulla PrEP per i prescrittori
- Opuscolo educativo sulla PrEP per i soggetti a rischio, intitolato “Importanti informazioni su Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per ridurre il rischio di contrarre l’infezione da virus dell’immunodeficienza umana (HIV)”
- Scheda promemoria sulla PrEP

**Opuscolo educativo sulla PrEP per i prescrittori:**

- Promemoria delle informazioni chiave sulla sicurezza relative all’uso di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per la PrEP negli adulti e negli adolescenti
- Promemoria dei fattori che permettono di identificare i soggetti a rischio elevato di acquisizione dell’HIV-1
- Promemoria del rischio di sviluppo di resistenza ai farmaci anti-HIV nei soggetti con infezione da HIV-1 non diagnosticata
- Informazioni di sicurezza sull’aderenza al trattamento, i test per l’HIV, lo stato renale, osseo e HBV

**Elenco di controllo sulla PrEP per i prescrittori:**

- Promemoria delle valutazioni/dei consigli durante la visita iniziale e il follow-up

**Opuscolo educativo sulla PrEP per i soggetti a rischio (deve essere fornito dall’operatore sanitario):**

- Promemoria di cosa deve sapere il soggetto prima e durante l’assunzione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per ridurre il rischio di contrarre l’infezione da HIV
- Promemoria dell’importanza di un’aderenza rigorosa al regime posologico raccomandato
- Informazioni su come prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka
- Informazioni sui possibili effetti indesiderati
- Informazioni su come conservare Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka

**Scheda promemoria sulla PrEP per i soggetti a rischio (deve essere fornita dall’operatore sanitario):**

- Promemoria dell’aderenza allo schema posologico
- Promemoria della partecipazione alle visite cliniche programmate

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

## **A. ETICHETTATURA**

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

**SCATOLA/per blister e flacone**

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

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

emtricitabina/tenofovir disoproxil

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

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

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

Contiene anche lattosio monoidrato.

Per ulteriori informazioni vedere il foglietto illustrativo.

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

Compressa rivestita con film

*Blister:*

28 compresse rivestite con film

84 compresse rivestite con film

28 x 1 compressa rivestita con film

*Flacone:*

30 compresse rivestite con film

90 (3 flaconi di 30) compresse rivestite con film

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

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

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

Scad

*Flacone*

Periodo di validità dopo prima apertura del flacone: 2 mesi.

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

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

*Blister*

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

*Flacone*

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

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

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

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

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

*Blister*

28 compresse rivestite con film: EU/1/16/1151/001

84 compresse rivestite con film: EU/1/16/1151/003

28 x 1 compressa rivestita con film: EU/1/16/1151/005

*Flacone*

30 compresse rivestite con film: EU/1/16/1151/002

90 (3 x 30) compresse rivestite con film: EU/1/16/1151/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka

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

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

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

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL BLISTER**

**BLISTER (OPA/AI/PE+DES– foglio AI)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

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

KRKA

**3. DAT ADI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

### **ETICHETTA PER FLACONE**

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

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

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

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

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

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

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

30 compresse rivestite con film

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

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

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

EXP  
Periodo di validità dopo prima apertura del flacone: 2 mesi.  
Data di apertura: \_\_\_\_\_

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

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

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

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

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

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

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

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

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

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

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

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

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

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

- **Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka è usato per trattare l'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana 1 (HIV-1) negli adulti**
- **È inoltre usato per trattare l'HIV in adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni con un peso di almeno 35 kg** e che sono stati già trattati con altri medicinali per l'HIV che non sono più efficaci o che hanno causato effetti indesiderati.
  - Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka deve sempre essere usato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV.
  - Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka può essere somministrato in sostituzione di emtricitabina e tenofovir disoproxil usati separatamente alle stesse dosi.

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

- **Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka è usato anche per ridurre il rischio di contrarre un'infezione da HIV-1 negli adulti e negli adolescenti di età compresa tra 12 anni e meno di 18 anni con un peso di almeno 35 kg**, quando assunto quotidianamente, insieme a pratiche sessuali sicure:  
Vedere paragrafo 2 per un elenco di precauzioni da prendere contro l'infezione da HIV.

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

**Non prenda Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per trattare l'HIV o per ridurre il rischio di contrarre l'HIV se è allergico a emtricitabina, tenofovir, tenofovir disoproxil, o ad uno qualsiasi**

degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

→ **Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, informi il medico immediatamente.**

### **Prima di prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per ridurre il rischio di contrarre l'HIV:**

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka può solo aiutare a ridurre il rischio di contrarre l'HIV **prima** che lei sia infettato.

- **Per iniziare a prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per ridurre il rischio di contrarre l'HIV lei deve essere negativo all'HIV.** Deve sottoporsi a un test per assicurarsi di non avere già un'infezione da HIV. Non prenda Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per ridurre il rischio a meno che non le sia stato confermato che è negativo all'HIV. Le persone che hanno l'HIV devono prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka in associazione con altri medicinali.
- **Molti test per l'HIV possono non rilevare un'infezione recente.** Se contrae una malattia simile all'influenza, potrebbe significare che è stato recentemente infettato dall'HIV. Possono essere segni di infezione da HIV:
  - stanchezza
  - febbre
  - dolore alle articolazioni o ai muscoli
  - cefalea
  - vomito o diarrea
  - eruzione cutanea
  - sudorazione notturna
  - ingrossamento dei linfonodi del collo o dell'inguine
- **Avverta il medico in caso di malattia simile all'influenza**, nel mese precedente l'inizio di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka o in qualsiasi momento durante l'assunzione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka.

### **Avvertenze e precauzioni**

#### **Mentre assume Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per ridurre il rischio di contrarre l'HIV:**

- Prenda Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka ogni giorno **per ridurre il rischio, non solo quando pensa di essere stato a rischio di contrarre un'infezione da HIV.** Non salti alcuna dose di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka e non smetta di prenderlo. Saltando delle dosi può aumentare il rischio di contrarre l'infezione da HIV.
- Si sottoponga regolarmente a test per l'HIV.
- Se pensa di essere stato infettato dall'HIV, informi immediatamente il medico. Potrebbe sottoporla ad altri test per assicurarsi che sia ancora negativo all'HIV.
- **La semplice assunzione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka potrebbe non impedirle di contrarre l'HIV.**
  - Pratici sempre sesso sicuro. Usi profilattici per ridurre il contatto con sperma, liquido vaginale o sangue.
  - Non condivida oggetti personali sui quali potrebbero trovarsi sangue o liquidi corporei, come spazzolini da denti o lamette per rasoio.
  - Non condivida o riutilizzi aghi o altre apparecchiature per iniezione o per la somministrazione di farmaci.
  - Si sottoponga a test per altre infezioni trasmesse per via sessuale come la sifilide e la gonorrea. Queste infezioni facilitano l'infezione da HIV.

Si rivolga al medico se ha altre domande su come evitare di contrarre l'HIV o trasmettere l'HIV ad altre persone.

**Durante l'assunzione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per trattare l'HIV o per ridurre il rischio di contrarre l'HIV:**

- **Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka può avere effetti a carico dei reni.** Prima e durante il trattamento, il medico può prescriverle degli esami del sangue atti a misurare la corretta funzione renale. Informi il medico se ha avuto malattie renali, o se le analisi hanno mostrato problemi ai reni. **Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka** non deve essere somministrato ad adolescenti che soffrono di problemi renali. Se ha problemi ai reni, il medico potrebbe consigliarle di smettere di prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka o, se ha già l'HIV, di prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka meno frequentemente. Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka non è raccomandato se lei è affetto da una patologia renale severa o è in dialisi.
- **Informi il medico se soffre di osteoporosi, ha avuto fratture ossee in passato o ha problemi alle ossa.**
- **Problemi alle ossa** (che si manifestano come dolore osseo persistente o in peggioramento e talvolta risultanti in fratture) possono comparire anche a causa del danno alle cellule tubulari dei reni (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*). Informi il medico se ha dolore osseo o fratture.

Tenofovir disoproxil può anche causare perdita di massa ossea. La perdita di massa ossea più pronunciata è stata osservata negli studi clinici nei quali i pazienti sono stati trattati per l'HIV con tenofovir disoproxil in associazione con un inibitore della proteasi boosterato.

In generale, gli effetti di tenofovir disoproxil sulla salute ossea a lungo termine e sul rischio futuro di fratture nei pazienti adulti e pediatrici sono incerti.

- **Informi il medico se ha avuto in passato problemi al fegato, inclusa l'epatite.** I pazienti infetti da HIV che soffrono anche di problemi al fegato (inclusa l'epatite cronica B o C), trattati con antiretrovirali, hanno un più alto rischio di complicazioni al fegato severe e potenzialmente mortali. Se è affetto da epatite B o C, il medico valuterà attentamente il migliore regime terapeutico per lei.
- **Si informi sul suo stato di infezione da parte del virus dell'epatite B (HBV)** prima di iniziare a prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka. Se ha un'infezione da HBV, vi è un grave rischio di problemi al fegato se smette di prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka, che lei abbia o meno l'HIV. È importante che non smetta di prendere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka senza parlarne con il medico: vedere paragrafo 3, *Non interrompa il trattamento con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka*.
- **Informi il medico se ha più di 65 anni.** Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka non è stato studiato in pazienti con età superiore a 65 anni.
- **Informi il medico se è intollerante al lattosio** (vedere Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka contiene lattosio più avanti in questo paragrafo).

**Bambini e adolescenti**

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka non è indicato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

**Altri medicinali e Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka**

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

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

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

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

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

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

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

#### **Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka con cibo e bevande**

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

#### **Gravidanza e allattamento**

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

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

- **Non allatti con latte materno durante il trattamento con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka.** La ragione è che i principi attivi di questo medicinale vengono escreti 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 disoproxil Krka può causare capogiri. Se compaiono capogiri durante l'assunzione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka, **non guidi** e non usi strumenti o macchinari.

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

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

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

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

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

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

### **La dose raccomandata di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per trattare l'HIV è:**

- **Adulti:** una compressa ogni giorno quando possibile assunta con del cibo.
- **Adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni con un peso di almeno 35 kg:** una compressa ogni giorno, quando possibile assunta con del cibo.

### **La dose raccomandata di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per ridurre il rischio di contrarre l'HIV è:**

- **Adulti:** una compressa ogni giorno, quando possibile assunta con del cibo.
- **Adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni con peso di almeno 35 kg:** una compressa ogni giorno, quando possibile assunta con del cibo.

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

- **Prenda sempre la dose raccomandata dal medico.** Questo serve a garantire che i suoi medicinali siano completamente efficaci e a ridurre il rischio di sviluppare resistenza al trattamento. Non cambi la dose a meno che non sia il medico a dirglielo.
- **Se è in trattamento per l'infezione da HIV,** il suo medico le prescriverà Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka con altri medicinali antiretrovirali. Consulti il foglio illustrativo degli altri antiretrovirali per indicazioni su come assumere questi medicinali.
- **Se lei sta assumendo Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per ridurre il rischio di contrarre l'HIV,** prenda Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka ogni giorno, non solo quando pensa di essere stato a rischio di contrarre l'infezione da HIV.

Si rivolga al medico se ha domande su come evitare di contrarre l'HIV o prevenire la trasmissione dell'HIV ad altre persone.

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

Se accidentalmente prende una dose di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka superiore a quella raccomandata, contatti il medico o il più vicino pronto soccorso. Porti con sé il flacone di compresse

in modo da poter descrivere facilmente cosa ha assunto.

### **Se salta una dose**

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

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

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

### **Non interrompa il trattamento con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka**

- **Se prende Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per il trattamento dell'infezione da HIV**, l'interruzione delle compresse può ridurre l'efficacia della terapia anti-HIV raccomandata dal suo medico.
- **Se prende Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka per ridurre il rischio di contrarre l'HIV**, non interrompa l'assunzione di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka e non salti le dosi. Se interrompe l'uso di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka, o salta delle dosi, il rischio di contrarre l'infezione da HIV può aumentare.

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

- **Se ha l'epatite B**, è particolarmente importante non interrompere il trattamento con Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka senza aver contattato prima il medico. Può essere necessario ripetere le analisi del sangue per diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. In alcuni pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto può portare ad un peggioramento dell'epatite, che può essere potenzialmente fatale.

→ **Comunichi immediatamente al medico** qualsiasi sintomo nuovo o insolito osservato dopo l'interruzione del trattamento, in particolare sintomi che sono normalmente associati alla infezione da epatite B.

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

### **4. Possibili effetti indesiderati**

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

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

- **L'acidosi lattica** (eccesso di acido lattico nel sangue) è un effetto indesiderato raro ma che può essere fatale. L'acidosi lattica si verifica più spesso nelle donne, specialmente se sovrappeso, e nelle persone con malattie epatiche. I seguenti possono essere segnali di acidosi lattica:
  - respiro affannoso
  - sonnolenza
  - senso di nausea, vomito

- mal di stomaco

→ Se pensa di avere l'acidosi lattica, si rivolga immediatamente a un medico.

- **Qualsiasi segno di infiammazione o infezione.** In alcuni pazienti con infezione da HIV avanzata (AIDS) e storia di infezioni opportunistiche (infezioni che si verificano in persone con un sistema immunitario debole), subito dopo l'avvio del trattamento anti-HIV possono verificarsi segni e sintomi di infiammazione dovuti a infezioni precedenti. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, che permette al corpo di combattere infezioni che potevano essere presenti senza sintomi evidenti.
- **Disturbi autoimmuni**, in cui il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo, possono anche verificarsi dopo aver iniziato l'assunzione di medicinali per trattare l'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Presti attenzione alla comparsa di eventuali sintomi di infezione o altri sintomi come:
  - debolezza muscolare
  - debolezza che inizia nelle mani e nei piedi e sale verso il tronco
  - palpitazioni, tremore o iperattività

→ Se nota questi o altri sintomi di infiammazione o infezione, si rivolga immediatamente a un medico.

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

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

*(possono riguardare più di 1 paziente su 10)*

- diarrea, vomito, nausea
- capogiro, cefalea
- eruzione cutanea
- senso di debolezza, debolezza muscolare

*Le analisi possono anche mostrare:*

- riduzioni di fosfato nel sangue
- creatinichinasi elevata

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

*(possono riguardare fino a 1 paziente su 10)*

- dolore, mal di stomaco
- difficoltà nel dormire, sogni anomali
- problemi digestivi risultanti da malessere dopo i pasti, sensazione di gonfiore, eccesso di gas intestinale
- eruzioni cutanee (incluse macchie rosse o pustole talvolta con vesciche e rigonfiamento della pelle), che possono essere una reazione allergica, prurito, cambiamento del colore della pelle con comparsa di chiazze scure
- altre reazioni allergiche, come respiro affannoso, rigonfiamenti o sensazione di testa leggera
- perdita di massa ossea

*Le analisi possono anche mostrare:*

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

##### **Effetti indesiderati non comuni**

*(possono riguardare fino a 1 paziente su 100)*

- dolore addominale causato da infiammazione del pancreas
- gonfiore del viso, labbra, lingua o gola

- anemia (bassa conta di globuli rossi)
- cedimento dei muscoli, dolore muscolare o debolezza muscolare, che possono verificarsi per un danno alle cellule tubulari renali

*Le analisi possono anche mostrare:*

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

### **Effetti indesiderati rari**

*(possono riguardare fino a 1 paziente su 1.000)*

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

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

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

La frequenza dei seguenti effetti indesiderati non è nota.

- **Problemi alle ossa.** Alcuni pazienti che assumono medicinali antiretrovirali di associazione come emtricitabina/tenofovir disoproxil possono sviluppare una malattia delle ossa chiamata *osteonecrosi* (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). L'assunzione di questo tipo di medicinale per un periodo prolungato, l'assunzione di corticosteroidi, di alcol, un sistema immunitario molto debole e il sovrappeso possono essere alcuni dei molti fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono:
  - rigidità articolare
  - dolore alle articolazioni (specialmente di anca, ginocchio e spalla)
  - difficoltà di movimento

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

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

### **Altri effetti nei bambini**

- I bambini a cui è stata somministrata emtricitabina hanno manifestato molto comunemente alterazioni del colorito cutaneo compresa
  - insorgenza di chiazze scure sulla pelle
- I bambini hanno manifestato comunemente una bassa conta dei globuli rossi (anemia)
  - ciò può causare stanchezza o mancanza di respiro nel bambino

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

### **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 nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka

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 dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

### *Blister*

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

### *Flacone*

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

Periodo di validità dopo prima apertura del flacone: 2 mesi.

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

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

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

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

**Descrizione dell'aspetto di Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka e contenuto della confezione**  
Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka compresse rivestite con film (compresse) sono compresse blu, ovali, biconvesse, di dimensioni 20 mm x 10 mm.

Emtricitabina/tenofovir disoproxil Krka è disponibile in scatole contenenti blister di 28, 84 compresse rivestite con film e 28 x 1 compressa rivestita con film.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

### **Produttori**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Germany

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare

dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**България**

KPKA България ЕООД  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB  
Tlf.: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

BioARS Therapeutics A.E.  
Τηλ: + 30 2107717598

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 101

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.  
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

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

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

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

**Latvija**  
KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

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

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