

**TRUVADA**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Truvada 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 mg di tenofovir disoproxil fumarato oppure a 136 mg di tenofovir).

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compressa blu a forma di capsula, rivestita con film, impressa da un lato con "GILEAD" e dall'altro lato con "701".

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Truvada è una combinazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato. È indicato nella terapia antiretrovirale di associazione per il trattamento di adulti, con infezione da HIV-1.

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

#### *Posologia*

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

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

*Bambini e adolescenti:* Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di Truvada in pazienti di età inferiore ai 18 anni. Di conseguenza, Truvada non deve essere somministrato a pazienti in età pediatrica o adolescenti.

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

*Insufficienza renale:* L'esposizione a emtricitabina e tenofovir potrebbe aumentare significativamente quando Truvada viene somministrato a pazienti con moderata o grave alterazione renale visto che

emtricitabina e tenofovir vengono eliminati principalmente per escrezione renale. Un aggiustamento degli intervalli di dose di Truvada è richiesto nei pazienti con moderata compromissione renale (clearance della creatinina tra 30 e 49 ml/min), come di seguito specificato.

	Clearance della Creatinina (ml/min)*	
	≥ 50	30-49
Intervallo di dose raccomandato	Ogni 24 ore	Ogni 48 ore

\* Calcolato utilizzando il peso corporeo ideale (magro)

La sicurezza e l'efficacia di queste linee guida sugli intervalli di somministrazione non sono state valutate clinicamente. Perciò, la risposta clinica al trattamento e la funzione renale devono essere strettamente monitorati in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Truvada non è raccomandato in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) e in pazienti che richiedono emodialisi, dal momento che l'appropriata riduzione di dosaggio non può essere ottenuta con le compresse della combinazione.

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

#### *Modo di somministrazione*

Se i pazienti hanno difficoltà a deglutire, Truvada può essere disciolto in circa 100 ml di acqua, succo d'arancia o succo d'uva e assunto immediatamente.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità a emtricitabina, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

Truvada non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti emtricitabina, tenofovir disoproxil (come fumarato) o altri analoghi della citidina, come lamivudina e zalcitabina (vedere paragrafo 4.5).

*Terapia con 3 nucleosidi:* Quando tenofovir disoproxil fumarato è stato dato in associazione con lamivudina ed abacavir, così come con lamivudina e didanosina in regime di trattamento da assumere una volta la giorno, si è osservata un'alta percentuale di fallimenti virologici e l'insorgenza precoce di resistenze. Vi è una stretta similarità strutturale tra lamivudina ed emtricitabina e similarità nella farmacocinetica e farmacodinamica di questi due agenti. Pertanto, potrebbero insorgere gli stessi problemi qualora Truvada venisse somministrato con un terzo analogo nucleosidico.

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

I pazienti devono essere informati che le terapie antiretrovirali, incluso Truvada, non prevengono il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri attraverso rapporti sessuali o contaminazione sanguigna. Si deve continuare ad usare precauzioni appropriate.

Truvada contiene lattosio monoidrato. Di conseguenza, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi, o un malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questa medicina.

*Compromissione renale:* Emtricitabina e tenofovir vengono eliminati principalmente dai reni tramite una combinazione di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. L'esposizione a emtricitabina e tenofovir può aumentare marcatamente in pazienti con moderata o grave compromissione renale. Conseguentemente, un aggiustamento degli intervalli di dose è richiesto in pazienti con clearance di creatinina tra 30 e 49 ml/min (vedere paragrafo 5.2). Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia di Truvada in pazienti con compromissione renale. È richiesto un accurato monitoraggio dei segnali di tossicità, quali il deterioramento della funzione renale, e delle variazioni della carica virale nei pazienti con preesistente compromissione renale, una volta iniziato il trattamento con Truvada ad intervalli di somministrazione prolungati. Truvada non è raccomandato in pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min e in pazienti che richiedono emodialisi, poiché le modifiche richieste della dose di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato non possono essere ottenute con Truvada (vedere paragrafo 4.2).

Con l'uso di tenofovir disoproxil fumarato nella pratica clinica si sono osservati eventi renali tra cui ipofosfatemia (vedere paragrafo 4.8).

Prima di somministrare Truvada si raccomanda un accurato monitoraggio della funzione renale (creatinina sierica e fosfato sierico), ogni quattro settimane durante il primo anno e successivamente ogni tre mesi. In pazienti a rischio di disfunzione renale o con una storia di disfunzione renale, si deve prevedere un monitoraggio più frequente della funzione renale.

Se il fosfato sierico è < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o la clearance della creatinina risulta inferiore a < 50 ml/min, 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), e deve essere adattato l'intervallo tra le dosi di Truvada (vedere paragrafo 4.2). Si deve anche prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con Truvada 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'uso di Truvada deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici (vedere paragrafo 4.5).

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

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

*Pazienti con HIV co-infetti con virus dell'epatite B o C:* I pazienti con epatite cronica B o C sottoposti a trattamento con terapia antiretrovirale presentano un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali.

I medici devono fare riferimento alle attuali linee guida terapeutiche per il trattamento ottimale dell'infezione HIV in pazienti co-infetti con virus dell'epatite B (HBV).

In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B o C, si rimanda anche al relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto di queste specialità medicinali.

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

Sono state osservate nei pazienti esacerbazioni dell'epatite a seguito della sospensione del trattamento con emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato. I pazienti co-infetti da HIV e HBV devono essere tenuti sotto stretta osservazione, con un *follow up* sia clinico che di laboratorio, per almeno diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento con Truvada.

*Malattia epatica:* La sicurezza e l'efficacia di Truvada non sono state stabilite in pazienti con significative alterazioni epatiche al basale. La farmacocinetica di Truvada ed emtricitabina non è stata studiata in pazienti con alterazione della funzione epatica. La farmacocinetica di tenofovir è stata studiata in pazienti con compromissione epatica e per essa non è richiesta una modifica della dose. Considerato il metabolismo epatico minimo e la via di eliminazione renale di emtricitabina, è improbabile che sia necessaria una modifica della dose di Truvada nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, compresa l'epatite cronica attiva, durante la terapia antiretrovirale di combinazione 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.

*Acidosi lattica:* È stata riferita acidosi lattica, solitamente associata a steatosi epatica, in relazione all'uso di analoghi nucleosidici. I primi sintomi (iperlactatemia sintomatica) comprendono sintomi digestivi benigni (nausea, vomito e dolori addominali), malessere aspecifico, perdita dell'appetito, perdita di peso, sintomi respiratori (respirazione accelerata e/o più profonda) o sintomi neurologici (inclusa debolezza motoria). L'acidosi lattica ha un elevato tasso di mortalità e può essere associata a pancreatite, insufficienza epatica o insufficienza renale. L'acidosi lattica si è verificata in genere dopo pochi o diversi mesi di trattamento.

Il trattamento con analoghi nucleosidici deve essere interrotto nel caso in cui si verifichi iperlactatemia sintomatica e acidosi metabolica/lattica, epatomegalia progressiva o innalzamento rapido dei livelli di aminotransferasi.

Occorre prestare cautela nella somministrazione di analoghi nucleosidici a pazienti (in particolare donne obese) con epatomegalia, epatite o altri fattori di rischio noti di una patologia epatica e steatosi epatica (inclusa l'assunzione di alcuni tipi di medicinali e alcool). I pazienti co-infetti da epatite C e trattati con alfa-interferone e ribavirina possono essere particolarmente a rischio.

I pazienti che presentano un rischio maggiore devono essere seguiti attentamente.

*Lipodistrofia:* La terapia antiretrovirale combinata è stata associata alla redistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia) in pazienti con infezione da HIV. Le conseguenze a lungo termine di questi eventi sono attualmente sconosciute. La conoscenza del meccanismo è incompleta. È stata ipotizzata una associazione tra lipomatosi viscerale e inibitori della proteasi e lipoatrofia e inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa. Un rischio maggiore di lipodistrofia è stato associato alla presenza di fattori individuali, quali l'età avanzata, e fattori legati al farmaco, come la maggior durata del trattamento antiretrovirale e delle alterazioni metaboliche associate. L'esame clinico deve includere la

valutazione dei segni fisici di redistribuzione del grasso. Occorre prendere in considerazione il dosaggio dei lipidi serici e della glicemia a digiuno. Le alterazioni del metabolismo lipidico devono essere trattate in maniera clinicamente appropriata (vedere paragrafo 4.8).

Essendo tenofovir correlato strutturalmente agli analoghi nucleosidici, non si può escludere il rischio di lipodistrofia. Tuttavia, i dati clinici, rilevati alla 144<sup>a</sup> settimana di trattamento in pazienti non pretrattati con antiretrovirali, indicano che il rischio di lipodistrofia è stato inferiore con tenofovir disoproxil fumarato comparato a stavudina quando somministrati con lamivudina ed efavirenz.

*Disfunzione mitocondriale:* È stato dimostrato, sia *in vivo* che *in vitro*, che analoghi nucleosidici e nucleotidici causano gradi variabili di danno mitocondriale. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici. I principali eventi avversi riportati sono alterazioni ematologiche (anemia, neutropenia), alterazioni metaboliche (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono spesso transitori. Sono stati riportati come episodi tardivi alcune alterazioni neurologiche (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se le alterazioni neurologiche siano transitorie o permanenti. Per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici o nucleotidici, anche se HIV negativo, deve essere eseguito un *follow up* clinico e di laboratorio e, nel caso di segni o sintomi rilevanti, un esame completo per rilevare possibili disfunzioni mitocondriali. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

*Sindrome da riattivazione immunitaria:* In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (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 terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

La somministrazione congiunta di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina ha comportato un aumento pari al 40-60% dell'esposizione sistemica alla didanosina che può aumentare il rischio di eventi avversi correlati alla didanosina (vedere paragrafo 4.5). Sono stati riportati rari casi di pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali.

Una dose ridotta di didanosina (250 mg) è stata sperimentata al fine di evitare una sovraesposizione alla didanosina in caso di co-somministrazione con tenofovir disoproxil fumarato, ma questa è stata associata a segnalazioni di alte percentuali di fallimenti virologici e di insorgenza di resistenza allo stadio iniziale con molte delle combinazioni provate. La somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina non è perciò raccomandata, specialmente nei pazienti con una alta carica virale e una bassa conta di cellule CD4. Se questa combinazione è ritenuta strettamente necessaria, i pazienti devono essere accuratamente monitorati relativamente all'efficacia e agli eventi avversi correlabili alla didanosina.

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

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 di interazioni mediate da CYP450 fra emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato ed altri medicinali è basso.

*Interazioni di rilievo con emtricitabina:*

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

Non esistono interazioni clinicamente significative quando emtricitabina è somministrata congiuntamente a indinavir, zidovudina, stavudina o famciclovir.

Emtricitabina viene eliminata principalmente attraverso filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. Con l'eccezione di famciclovir e tenofovir disoproxil fumarato, non è stato valutato l'effetto della co-somministrazione di emtricitabina con medicinali escreti per via renale, o altri medicinali noti per influire sulla funzionalità renale. La co-somministrazione di Truvada e medicinali eliminati attraverso secrezione tubulare attiva può comportare un aumento delle concentrazioni seriche sia di emtricitabina che del farmaco co-somministrato, a causa della competizione per questa via di eliminazione.

Non ci sono ancora esperienze cliniche sulla co-somministrazione di emtricitabina e analoghi della citidina. Di conseguenza, Truvada non deve essere somministrato in combinazione con lamivudina o zalcitabina per il trattamento dell'infezione da HIV (vedere paragrafo 4.4).

*Interazioni di rilievo con tenofovir:*

La co-somministrazione di lamivudina, indinavir od efavirenz con tenofovir disoproxil fumarato non ha prodotto alcuna interazione.

Quando tenofovir disoproxil fumarato è stato somministrato con lopinavir/ritonavir non sono stati osservati cambiamenti nella farmacocinetica di lopinavir e ritonavir. L'AUC di tenofovir è aumentata di circa il 30% quando tenofovir disoproxil fumarato è stato somministrato con lopinavir/ritonavir.

Quando le capsule gastroresistenti di didanosina sono state somministrate 2 ore prima di o in concomitanza con tenofovir disoproxil fumarato, l'AUC della didanosina è stata in media aumentata del 48% e 60% rispettivamente. L'aumento medio nella AUC di didanosina è stata 44% quando le compresse tampone sono state somministrate 1 ora prima di tenofovir. In entrambi i casi i parametri di farmacocinetica per tenofovir somministrato con un pasto leggero sono rimasti invariati. La somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Quando tenofovir disoproxil fumarato è stato somministrato con atazanavir, si è osservata una diminuzione nella concentrazione di atazanavir (diminuzione del 25% e 40% dell'AUC e della  $C_{min}$  rispettivamente comparata con atazanavir 400 mg). Quando ritonavir è stato somministrato con atazanavir l'influenza negativa di tenofovir sulla  $C_{min}$  di atazanavir si è ridotta significativamente, mentre la riduzione dell'AUC è stata dello stesso ordine di grandezza (riduzione del 25% e 26% dell'AUC e  $C_{min}$  rispettivamente comparate con atazanavir/ritonavir 300/100 mg).

Tenofovir viene escreto per via renale, sia per filtrazione sia per secrezione attiva attraverso il trasportatore anionico (hOAT1). La somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e di altri medicinali secreti attivamente attraverso il trasportatore anionico (ad es. cidofovir) può portare all'innalzamento delle concentrazioni di tenofovir o del farmaco co-somministrato.

Tenofovir disoproxil fumarato non è stato valutato in pazienti che assumono medicinali nefrotossici (ad es. aminoglicosidi, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleukina-2). L'uso di tenofovir disoproxil fumarato deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici. Nel caso in cui l'uso concomitante di Truvada ed agenti nefrotossici non possa essere evitato, è opportuno controllare settimanalmente la funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato, metadone, ribavirina, adefovir dipivoxil o del contraccettivo ormonale norgestimato/etinil estriadiolo non ha prodotto alcuna interazione farmacocinetica.

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

##### *Gravidanza:*

Per emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato, non sono disponibili dati sufficienti su gravidanze esposte alla terapia.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Tuttavia, Truvada non dovrebbe essere utilizzato in gravidanza a meno che non vi siano alternative.

L'impiego di Truvada deve essere associato all'applicazione di un metodo contraccettivo efficace.

##### *Allattamento:*

Non è noto se emtricitabina o tenofovir vengano escreti nel latte umano.

Si raccomanda che le donne infette da HIV non allattino i propri figli, in nessuna circostanza, per evitare la trasmissione del virus HIV al bambino.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Poiché Truvada contiene emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato, il tipo e la gravità delle reazioni avverse associate a questi antiretrovirali può essere prevista per le compresse della combinazione. I risultati di due studi clinici in cui sono stati co-somministrati emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato, non hanno mostrato nuove tipologie di reazioni avverse se confrontate con la precedente esperienza con ogni singolo agente.

Gli effetti indesiderati da studi clinici e dall'esperienza post-marketing, considerati perlomeno possibilmente correlati al trattamento con i componenti di Truvada sono elencati di seguito, suddivisi per classi di organi dell'organismo e per frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) o molto raro ( $< 1/10.000$ ), comprese le segnalazioni isolate.

##### *Alterazioni del sangue e sistema linfatico:*

Comune: neutropenia

##### *Alterazioni del sistema immunitario:*

Comune: reazione allergica

##### *Alterazioni del metabolismo e della nutrizione:*

Molto comune: ipofosfatemia

Comuni: ipertrigliceridemia, iperglicemia

Raro: acidosi lattica



Acidosi lattica, usualmente associata con steatosi epatica, è stata osservata con l'uso di analoghi nucleosidici (vedere paragrafo 4.4).

*Disturbi psichiatrici:*

Comuni: incubi, insonnia

*Alterazioni del sistema nervoso:*

Molto comuni: vertigini, cefalea

*Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino:*

Molto raro: dispnea

*Alterazioni dell'apparato gastrointestinale:*

Molto comuni: diarrea, nausea, vomito

Comuni: flatulenza, dispepsia, dolori addominali, aumento della lipasi serica, aumento dell'amilasi, inclusa elevata amilasi pancreatica

Raro: pancreatite

*Alterazioni del sistema epatobiliare:*

Comuni: iperbilirubinemia, aumento delle transaminasi

Molto raro: epatite

*Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Comuni: rash, prurito, rash maculopapuloso, orticaria, rash vescicobollosa, rash pustoloso e alterazione del colorito cutaneo (iperpigmentazioni)

*Alterazione dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo:*

Molto comune: creatinasi elevata

*Alterazioni renali e delle vie urinarie:*

Rari: insufficienza renale (acuta e cronica), tubulopatia prossimale inclusa la sindrome di Fanconi, proteinuria, aumento della creatinina

Molto raro: necrosi tubulare acuta

Inoltre, sono stati segnalati in fase post-marketing casi di nefrite e diabete insipido nefrogenico.

*Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione:*

Comuni: dolore, astenia

Il profilo delle reazioni avverse in pazienti co-infetti da HBV è 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.

La terapia antiretrovirale di combinazione è stata associata ad anomalie metaboliche come ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, insulino resistenza, iperglicemia e iperlattatemia (vedere paragrafo 4.4).

La terapia antiretrovirale di combinazione è stata associata alla redistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia) nei pazienti con infezione da HIV, inclusi la perdita di grasso sottocutaneo periferico e facciale, l'aumento del grasso addominale e viscerale, l'ipertrofia mammaria e l'accumulo di grasso dorsocervicale (gobba di bufalo) (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio controllato condotto per 144 settimane in pazienti non pretrattati con antiretrovirali che ha comparato tenofovir disoproxil fumarato con stavudina in combinazione con lamivudina ed efavirenz, i pazienti trattati con tenofovir disoproxil fumarato hanno presentato una incidenza significativamente più bassa di lipodistrofia in comparazione con i pazienti che sono stati trattati con

stavudina. Il braccio trattato con tenofovir disoproxil fumarato ha anche dimostrato un aumento significativo medio inferiore nei trigliceridi e colesterolo totale a digiuno verso il braccio di confronto.

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali (vedi paragrafo 4.4).

## 4.9 Sovradosaggio

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

*Categoria farmacoterapeutica:* Antivirale per uso sistemico: inibitori nucleosidici e nucleotidici della transcriptasi inversa, codice ATC: J05AF30

*Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici:* Emtricitabina è un analogo sintetico nucleosidico della citidina. Tenofovir disoproxil fumarato 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 transcriptasi 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 la combinazione di emtricitabina e tenofovir è stata osservata *in vitro* un'attività antivirale sinergica. Negli studi di combinazione con inibitori della proteasi, e con analoghi nucleosidici e non-nucleosidici inibitori della transcriptasi inversa dell'HIV, sono stati osservati effetti sinergici addizionali.

*Resistenza:* *In vitro* e in alcuni pazienti infetti da HIV è stata osservata resistenza a causa dello sviluppo della mutazione M184V/I con emtricitabina e della mutazione K65R con tenofovir. Non sono state identificate altre sequenze di resistenza a emtricitabina o 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, zalcitabina e zidovudina. La mutazione K65R può essere anche selezionata da abacavir, didanosina, o zalcitabina e risultare in una ridotta suscettibilità a questi agenti più lamivudina, emtricitabina e tenofovir. Tenofovir disoproxil fumarato deve essere evitato in pazienti HIV-1 che presentano la mutazione K65R.

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 transcriptasi inversa hanno dimostrato ridotta suscettibilità al tenofovir disoproxil fumarato.

*Esperienza clinica:* Non esistono dati clinici specifici sulla somministrazione di Truvada. L'esperienza clinica sull'uso in combinazione dei due agenti si basa su studi condotti con le formulazioni separate di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato nell'ambito della terapia antiretrovirale di combinazione.

I dati a 48 settimane di uno studio clinico ancora in corso su pazienti infetti da HIV-1 non pretrattati con antiretrovirali hanno statisticamente dimostrato una maggiore efficacia antiretrovirale del trattamento una volta al giorno con la combinazione di emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato ed efavirenz, a confronto con la combinazione a dose fissa di lamivudina e zidovudina (Combivir) somministrata due volte al giorno ed efavirenz una volta al giorno. La percentuale di pazienti che ha raggiunto e mantenuto l'HIV-1 RNA < 400 copie/ml è stata dell'84% nel gruppo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n=244) e 73% nel gruppo zidovudina/lamivudina (n=243) (p=0,002; CI 95%, tra 4 e 19%) e le percentuali corrispondenti di HIV-1 RNA < 50 copie/ml sono state 80% e 70% rispettivamente (p=0,021; CI 95%, tra 2 e 17%).

Le variazioni principali nella conta di CD4 dal basale alla 48<sup>a</sup> settimana sono state +190 cellule/mm<sup>3</sup> per il gruppo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, e +158 cellule/mm<sup>3</sup> per il gruppo zidovudina/lamivudina (p=0,002).

L'analisi delle resistenze è stata effettuata su campioni di HIV plasmatico isolati da tutti i pazienti con HIV RNA confermato > 400 copie/ml alla 48<sup>a</sup> settimana o all'interruzione prematura del trattamento. La resistenza genotipica a efavirenz, principalmente la mutazione K103N, è stata osservata in 9 dei 12 pazienti del gruppo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato e in 16 dei 22 pazienti analizzati del gruppo zidovudina/lamivudina. La mutazione M184V/I è stata osservata in 2 dei 12 pazienti analizzati del gruppo trattato con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato e in 7 dei 22 pazienti analizzati del gruppo zidovudina/lamivudina. Nessun paziente in entrambi i gruppi di trattamento ha sviluppato la mutazione K65R e nessun paziente nel gruppo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ha sviluppato nuove mutazioni associate con resistenza fenotipica a emtricitabina o a tenofovir.

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

*Assorbimento:* La bioequivalenza di una compressa rivestita con film di Truvada con una capsula rigida di emtricitabina 200 mg e una compressa rivestita con film di tenofovir disoproxil fumarato 245 mg è stata valutata dopo somministrazione in dose singola in soggetti sani a digiuno. A seguito della somministrazione orale di Truvada in soggetti sani, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato sono rapidamente assorbiti e tenofovir disoproxil fumarato 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 Truvada 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 Truvada 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 fumarato, 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 di 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 fumarato 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.

*Età, sesso ed etnia:* La farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir è simile negli uomini e nelle donne. In generale, la farmacocinetica dell'emtricitabina nei neonati, nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 4 mesi e 18 anni) è simile a quella osservata negli adulti. Non sono stati svolti studi farmacocinetici con tenofovir su bambini e adolescenti (di età inferiore a 18 anni). Non sono stati condotti studi farmacocinetici con emtricitabina e tenofovir su anziani (di età superiore a 65 anni).

*Insufficienza renale:* La farmacocinetica di emtricitabina e tenofovir dopo la co-somministrazione delle formulazioni separate o come Truvada non è stata studiata nei pazienti con insufficienza renale. I parametri farmacocinetici sono stati determinati in seguito alla somministrazione di una singola dose di emtricitabina 200 mg o tenofovir disoproxil 245 mg a pazienti non infetti da HIV con vari gradi di 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; media compromissione con CrCl = 50-79 ml/min; moderata compromissione con CrCl = 30-49 ml/min e grave compromissione con CrCl = 10-29 ml/min).

L'esposizione media (%CV) ad emtricitabina è aumentata da 12 (25%) µg•h/ml in soggetti con funzionalità renale normale a 20 (6%) µg•h/ml, 25 (23%) µg•h/ml e 34 (6%) µg•h/ml, rispettivamente, in pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave.

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

L'aumentato intervallo di dose per Truvada in pazienti con moderata compromissione renale dovrebbe produrre concentrazioni più alte al picco plasmatico e una più bassa  $C_{min}$  rispetto a pazienti con funzione renale normale.

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

Si raccomanda la modifica dell'intervallo tra le dosi di Truvada nei pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 49 ml/min. Truvada non è appropriato per i pazienti con  $\text{CrCl} < 30$  ml/min o per pazienti in emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

*Insufficienza epatica:* La farmacocinetica di Truvada non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica. Tuttavia, è poco probabile che sia richiesto un aggiustamento della dose di Truvada nei pazienti con insufficienza epatica.

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

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

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità e tossicità riproduttiva/dello sviluppo. Emtricitabina non ha mostrato alcun potenziale carcinogenico in studi a lungo termine di carcinogenicità in topi e ratti.

Gli studi preclinici di tenofovir disoproxil fumarato effettuati su ratti, cani e scimmie hanno rivelato effetti su organi bersaglio del tratto gastrointestinale, su reni, sulle ossa e una diminuzione della concentrazione sierica di fosfato. La tossicità ossea è stata diagnosticata come osteomalacia (nelle scimmie) e ridotta densità minerale ossea (in ratti e cani). 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 densità minerale delle ossa. I meccanismi di queste tossicità non sono del tutto noti.

Studi convenzionali di tossicità riproduttiva e di sviluppo non mostrano particolari rischi per l'uomo.

Tenofovir disoproxil fumarato ha dato esito positivo in due studi di genotossicità su tre *in vitro* ma negativo nel test del micronucleo *in vivo*.

Tenofovir disoproxil fumarato non ha mostrato alcun potenziale carcinogenico in uno studio a lungo termine di carcinogenesi per via orale nei ratti. Uno studio a lungo termine di carcinogenesi per via orale nei topi ha rilevato una bassa incidenza di tumori duodenali, considerati probabilmente correlati all'elevata concentrazione locale di tenofovir disoproxil fumarato raggiunta nel tratto intestinale alla dose giornaliera di 600 mg/kg. Sebbene non sia del tutto noto il meccanismo di formazione del tumore, è improbabile che questi risultati siano di rilevanza per l'uomo.

La combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato ha dato esito positivo nel test *in vitro* su cellule di linfoma di topo, con risultati paragonabili a quelli ottenuti con il solo tenofovir disoproxil fumarato. La combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato ha dato esito negativo nel test di inversione delle mutazioni batteriche (test di Ames).

In uno studio della durata di un mese su cani trattati con la combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato, non è stata osservata alcuna esacerbazione degli effetti tossicologici rispetto ai trattamenti eseguiti con i singoli componenti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Croscarmellosa sodica

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato (E572)

Cellulosa microcristallina (E460)

Amido pregelatinizzato (privo di glutine)

*Film di rivestimento:*

Glicerolo triacetato (E1518)

Ipromellosa (E464)

Lacca alluminio indaco carminio (E132)

Lattosio monoidrato

Biossido di titanio (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare nella confezione originale. Tenere il flacone ben chiuso.

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

Flacone HDPE con una chiusura a prova di bambino contenente 30 compresse rivestite con film e con un gel di silice come essiccante.

### **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

Gilead Sciences International Limited

Cambridge

CB1 6GT

Regno Unito

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

EU/1/04/305/001

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



21 febbraio 2005

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

23 dicembre 2005