ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Emtriva 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 200 mg d'emtricitabine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Chaque gélule est composée d'un corps blanc opaque avec une extrémité bleu clair opaque mesurant 19,4 mm x 6,9 mm. Chaque gélule porte les inscriptions « 200 mg » à l'extrémité et « GILEAD » et [logo Gilead] sur le corps à l'encre noire.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Emtriva est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des adultes et des enfants âgés de 4 mois et plus infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).

Cette indication est basée sur des études conduites chez des patients naïfs de traitement antirétroviral et des patients prétraités ayant une charge virale contrôlée. On ne dispose d'aucune expérience de l'utilisation d'Emtriva chez des patients en échec de leur traitement en cours ou en échec de plusieurs lignes de traitement antirétroviral (voir rubrique 5.1).

Le recours à un nouveau traitement chez des patients pour lesquels un traitement antirétroviral antérieur a échoué, devra s'appuyer sur l'analyse rigoureuse des profils de mutations associés aux différents médicaments ainsi que des antécédents thérapeutiques de chaque patient. Des tests de résistance pourront, le cas échéant, se révéler utiles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie
Emtriva 200 mg gélules peut être pris avec ou sans nourriture.

Adultes : La dose recommandée d'Emtriva est de 200 mg (une gélule), à prendre par voie orale une fois par jour.

Si un patient oublie de prendre une dose d'Emtriva et s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Emtriva dès que possible, avec ou sans nourriture, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose d'Emtriva et s'en aperçoit plus de 12 heures après, et que l'heure de la dose suivante est proche, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise d'Emtriva, il doit prendre une autre dose. Si le patient vomit plus d'une heure après la prise d'Emtriva, il est inutile qu'il prenne une autre dose.

Populations particulières
Personnes âgées : Il n'y a pas de données de tolérance et d'efficacité disponibles chez les patients âgés de plus de 65 ans. Cependant, aucune adaptation de la dose quotidienne recommandée chez l'adulte ne devrait être nécessaire en l'absence d'insuffisance rénale.

Insuffisance rénale : L'emtricitabine est éliminée par excrétion rénale et l'exposition à l'emtricitabine a été significativement augmentée chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2). Une adaptation de la dose ou de l'intervalle entre les administrations est nécessaire chez tous les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min (voir rubrique 4.4).

Le Tableau 1 ci-dessous donne les recommandations d'adaptation de l'intervalle entre les administrations de gélules à 200 mg en fonction du degré d'insuffisance rénale. La tolérance et l'efficacité des adaptations de l'intervalle entre les administrations à toutes les 72 ou 96 heures chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min n'ayant pas été cliniquement évaluées, la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Les patients présentant une insuffisance rénale peuvent aussi être traités par administration d'Emtriva 10 mg/mL solution buvable qui permet d'adapter la dose journalière d'emtricitabine. Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour Emtriva 10 mg/mL solution buvable.

Tableau 1 : Recommandations d'adaptation de l'intervalle entre les administrations de gélules à 200 mg en fonction de la clairance de la créatinine

	Clairance de la créatinine (mL/min)		
	≥ 30	**15-29**	**< 15 (insuffisants rénaux hémodialysés)***
Intervalle recommandé entre les administrations de gélules à 200 mg	Une gélule à 200 mg toutes les 24 heures	Une gélule à 200 mg toutes les 72 heures	Une gélule à 200 mg toutes les 96 heures

* Sur la base d'une séance d'hémodialyse de 3 heures trois fois par semaine commençant au moins 12 heures après l'administration de la dernière dose d'emtricitabine.

Les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) et traités par d'autres formes de dialyse comme la dialyse péritonéale ambulatoire n'ont pas été étudiés et aucune recommandation de dose ne peut être donnée.

Insuffisance hépatique : Il n'y a pas de données disponibles permettant d'établir une recommandation posologique chez l'insuffisant hépatique. Cependant, en raison du faible métabolisme et de la voie d'élimination rénale de l'emtricitabine, il est peu probable qu'une adaptation de dose soit nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Si Emtriva est arrêté chez des patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB), ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbations de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique : La dose recommandée d'Emtriva chez les enfants âgés de 4 mois et plus et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans pesant au minimum 33 kg, capables d'avaler des gélules, est de 200 mg (une gélule) par voie orale, une fois par jour.

Il n'existe aucune donnée relative à l'efficacité et très peu de données relatives à la tolérance de l'emtricitabine chez le nourrisson de moins de 4 mois. C'est pourquoi il n'est pas recommandé d'utiliser Emtriva chez le nourrisson de moins de 4 mois (pour les données pharmacocinétiques dans ce groupe d'âge, voir rubrique 5.2.).

Aucune donnée permettant d'établir une recommandation posologique chez l'enfant insuffisant rénal n'est disponible.

Mode d'administration
Emtriva 200 mg gélules doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec ou sans nourriture.

Emtriva est également disponible sous forme de solution buvable à 10 mg/mL pour le nourrisson âgé de 4 mois et plus, pour l'enfant et les patients ne pouvant pas avaler de gélule et pour les patients présentant une insuffisance rénale. Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'Emtriva 10 mg/mL solution buvable. En raison d'une différence de biodisponibilité de l'emtricitabine entre les présentations gélule et solution, une concentration plasmatique similaire à celle observée après administration d'une gélule à 200 mg d'emtricitabine peut être atteinte avec 240 mg d'emtricitabine administrés sous forme de solution buvable (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales
L'emtricitabine ne doit pas être utilisée en monothérapie pour le traitement de l'infection par le VIH. Ce médicament doit être utilisé en association avec d'autres antirétroviraux. Veuillez consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit des autres spécialités antirétrovirales utilisées en association.

Administration concomitante d'autres médicaments
Emtriva ne doit pas être pris avec d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine ou de la lamivudine.

Infections opportunistes
L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible sous emtricitabine ou tout autre traitement antirétroviral. Une surveillance clinique adaptée par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH demeure donc nécessaire.

Fonction rénale
L'emtricitabine est principalement éliminée par le rein par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. L'exposition à l'emtricitabine peut être fortement augmentée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) traités par des doses quotidiennes de 200 mg d'emtricitabine administrés en gélule ou de 240 mg administrés en solution buvable. Par conséquent, une adaptation de l'intervalle entre les administrations, pour Emtriva 200 mg gélules, ou une diminution de la dose quotidienne d'emtricitabine, pour Emtriva 10 mg/mL solution buvable, est nécessaire chez tous les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min. Les recommandations d'adaptation de l'intervalle entre les administrations (voir rubrique 4.2) sont basées sur les résultats d'une étude pharmacocinétique en dose unique et de modélisation. La tolérance et l'efficacité de ces recommandations n'ont pas été cliniquement évaluées. Une surveillance étroite de la réponse clinique au traitement et de la fonction rénale est donc nécessaire chez les patients traités par l'emtricitabine avec augmentation de l'intervalle entre les administrations (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Une attention particulière est nécessaire lors de la co-administration d'emtricitabine avec des médicaments qui sont éliminés par sécrétion tubulaire active, cette co-administration pouvant conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques soit de l'emtricitabine soit du médicament co-administré en raison de la compétition pour cette voie d'élimination (voir rubrique 4.5).

Poids corporel et paramètres métaboliques
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Fonction hépatique
Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant, incluant une hépatite chronique active, présentent une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique lors de traitement par association d'antirétroviraux et devront faire l'objet d'une surveillance appropriée. Les patients atteints d'une hépatite B ou C chronique traités par une association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

En cas de manifestations d'aggravation de l'atteinte hépatique chez ces patients, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagée.

Patients co-infectés par le VHB
L'emtricitabine est active *in vitro* contre le VHB. On dispose de données limitées sur l'efficacité et la tolérance d'un traitement par l'emtricitabine (une gélule à 200 mg par jour) chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB. L'utilisation de l'emtricitabine chez des patients présentant une hépatite B chronique induit le même type de mutation au niveau du motif YMDD qu'un traitement par la lamivudine. La mutation YMDD confère une résistance à l'emtricitabine et à la lamivudine.

Les patients co-infectés par le VIH et le VHB devront être étroitement surveillés par des examens cliniques et biologiques pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement par l'emtricitabine à la recherche d'une éventuelle aggravation de l'hépatite. De telles aggravations ont été observées après l'arrêt du traitement par l'emtricitabine chez des patients infectés par le VHB sans infection concomitante par le VIH et se sont traduites en premier lieu par des élévations des taux sériques d'alanine aminotransférases (ALAT) et la ré-émergence de l'ADN du VHB. Chez certains de ces patients, la réactivation du VHB a été associée à une maladie du foie plus sévère, incluant une décompensation et une insuffisance hépatique. Les données sont insuffisantes pour déterminer si la reprise du traitement par l'emtricitabine agit sur l'évolution des aggravations post-traitement de l'hépatite. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car une exacerbation de l'hépatite post-traitement pourrait entraîner une décompensation hépatique.

Atteinte mitochondriale à la suite d'une exposition *in utero*
Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de Restauration Immunitaire
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. À titre d'exemples pertinents, on peut noter entre autres : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Ostéonécrose
L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Personnes âgées
Emtriva n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration d'Emtriva à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière.

Population pédiatrique
En plus des effets indésirables rapportés chez les adultes, l'anémie et la dyschromie cutanée sont survenues plus fréquemment dans les études cliniques portant sur des patients pédiatriques infectés par le VIH (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Lors des études *in vitro*, l'emtricitabine n'a pas inhibé le métabolisme médié par les isoenzymes du CYP450 humain suivantes : 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4. L'emtricitabine n'a pas inhibé l'enzyme responsable de la glucuronidation. Sur la base des résultats de ces expériences *in vitro* et des voies d'élimination connues de l'emtricitabine, le risque d'interactions médiées par le CYP450 entre l'emtricitabine et d'autres médicaments est faible.

Il n'y a pas d'interactions cliniquement significatives en cas de co-administration d'emtricitabine et d'indinavir, de zidovudine, de stavudine, de famciclovir ou de fumarate de ténofovir disoproxil.

L'emtricitabine est principalement excrétée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. A l'exception du famciclovir et du fumarate de ténofovir disoproxil, l'effet de la co-administration d'emtricitabine et d'autres médicaments excrétés par voie rénale ou de médicaments connus pour affecter la fonction rénale, n'a pas été évalué. La co-administration d'emtricitabine et de médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut conduire à une augmentation des concentrations sériques soit de l'emtricitabine soit du médicament co-administré en raison de la compétition pour cette voie d'élimination.

On ne dispose actuellement d'aucune expérience clinique de la co-administration d'analogues de la cytidine. L'usage de l'emtricitabine en association avec la lamivudine pour le traitement de l'infection par le VIH ne peut donc être recommandé à ce jour.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucune malformation ni effet toxique pour le fœtus ou le nouveau-né associé à l'emtricitabine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction. La prescription d'emtricitabine peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement
Il a été montré que l'emtricitabine est excrétée dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'emtricitabine chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, Emtriva ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes vivant avec le VIH d'allaiter leur nourrisson.

Fertilité
Aucune donnée relative à l'effet de l'emtricitabine sur la fertilité chez l'être humain n'est actuellement disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'emtricitabine sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent toutefois être informés que des vertiges ont été rapportés au cours du traitement par l'emtricitabine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi
Dans des études cliniques menées chez des patients adultes infectés par le VIH, les effets indésirables dus à l'emtricitabine survenant le plus fréquemment ont été la diarrhée (14,0%), les céphalées (10,2%), l'élévation de la créatine kinase (10,2%) et les nausées (10,0%). En plus des effets indésirables rapportés chez les adultes, l'anémie (9,5%) et la dyschromie cutanée (31,8%) sont survenues plus fréquemment dans les études cliniques portant sur des patients pédiatriques infectés par le VIH.

L'arrêt du traitement par Emtriva chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables
L'évaluation des effets indésirables à partir des données d'études cliniques est basée sur l'expérience acquise au cours de trois études chez l'adulte

(n = 1 479) et de trois études pédiatriques (n = 169). Dans les études menées chez l'adulte, 1 039 patients naïfs de traitement antirétroviral et 440 patients prétraités ont reçu l'emtricitabine (n = 814) ou un médicament de comparaison (n = 665) pendant 48 semaines en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

Les effets indésirables d'imputabilité au moins possible chez les adultes dans l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation sont énumérés dans le Tableau 2 ci-dessous par classe d'organe et fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ou peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés à l'emtricitabine sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation

Fréquence	**Emtricitabine**
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquent :	neutropénie
Peu fréquent :	anémie[2]
Affections du système immunitaire :	
Fréquent :	réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquent :	hypertriglycéridémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques :	
Fréquent :	insomnie, rêves anormaux
Affections du système nerveux :	
Très fréquent :	céphalées
Fréquent :	vertiges
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent :	diarrhée, nausées
Fréquent :	élévation de l'amylase, y compris de l'amylase pancréatique, élévation des lipases sériques, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie
Affections hépatobiliaires :	
Fréquent :	élévation des taux d'ASAT (aspartate aminotransférases) et/ou d'ALAT, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent :	éruption vésiculo-bulleuse, éruption pustuleuse, éruption maculopapuleuse, rash, prurit, urticaire, dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation)[1,2]
Peu fréquent :	angiœdème[3]
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	
Très fréquent :	élévation de la créatine kinase
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquent :	douleurs, asthénie

1 Voir rubrique 4.8, *Description de certains effets indésirables particuliers* pour plus de précisions.
2 L'anémie était fréquente et la dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) était très fréquente lorsque l'emtricitabine était administrée à des patients pédiatriques (voir rubrique 4.8, *Population pédiatrique*).

[3] Cet effet indésirable, qui a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation, n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées d'emtricitabine chez des patients adultes ni lors des études cliniques chez des patients pédiatriques infectés par le VIH. La catégorie de fréquence de type peu fréquent a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine dans ces études cliniques (n = 1 563).

Description de certains effets indésirables particuliers
Dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) : La dyschromie cutanée, qui se traduit par une hyperpigmentation essentiellement de la paume des mains et/ou de la plante des pieds, était généralement légère, asymptomatique et cliniquement peu significative. Le mécanisme est inconnu.

Paramètres métaboliques : Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Syndrome de Restauration Immunitaire : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose : Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique
L'évaluation des effets indésirables chez les patients pédiatriques à partir des données d'études cliniques est basée sur l'expérience acquise au cours de trois études pédiatriques (n = 169) dans lesquelles des enfants infectés par le VIH, naïfs (n = 123) et prétraités (n = 46) âgés de 4 mois à 18 ans ont été traités par l'emtricitabine en association avec d'autres antirétroviraux.

En plus des effets indésirables rapportés chez les adultes (voir rubrique 4.8, *Tableau récapitulatif des effets indésirables*), les effets indésirables suivants ont été observés plus fréquemment chez les patients pédiatriques : l'anémie était fréquente (9,5%) et la dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) était très fréquente (31,8%) chez les patients pédiatriques.

Autre(s) population(s) particulière(s)
Personnes âgées : Emtriva n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration d'Emtriva à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (voir rubrique 4.2).

Patients présentant une insuffisance rénale : L'emtricitabine est éliminée par excrétion rénale et l'exposition à l'emtricitabine a été significativement augmentée chez les patients insuffisants rénaux. Une adaptation de la dose ou de l'intervalle entre les administrations est nécessaire chez tous les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

Patients VIH co-infectés par le VHB : Le profil des effets indésirables chez les patients co-infectés par le VHB est comparable à celui observé chez les patients infectés par le VIH sans co-infection par le VHB. Toutefois, comme attendu pour cette catégorie de patients, les élévations des taux d'ASAT et d'ALAT ont été plus fréquentes que dans la population générale infectée par le VIH.

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement : Chez les patients VIH co-infectés par le VHB, une exacerbation de l'hépatite peut se produire après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 *1210 BRUXELLES*	*Boîte Postale 97* *1000 BRUXELLES* *Madou*

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg/Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'administration de doses d'emtricitabine allant jusqu'à 1 200 mg a été associée à la survenue des effets indésirables mentionnés ci-dessus (voir rubrique 4.8).

En cas de surdosage le patient devra être surveillé pour rechercher d'éventuels signes de toxicité et un traitement symptomatique adapté devra au besoin être mis en oeuvre.

On peut éliminer jusqu'à 30% de la dose d'emtricitabine par hémodialyse. On ignore si l'emtricitabine peut être éliminée par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse, Code ATC : J05AF09

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques
L'emtricitabine est un analogue nucléosidique synthétique de la cytidine, dotée d'une activité spécifique sur le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.

L'emtricitabine est phosphorylée par les enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine 5'-triphosphate. L'emtricitabine 5'-triphosphate inhibe de façon compétitive la transcriptase inverse du VIH-1, aboutissant à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN. L'emtricitabine est un faible inhibiteur des polymérases α, β et ε de l'ADN des mammifères et de la polymérase γ de l'ADN mitochondrial.

Lors des études *in vitro*, l'emtricitabine n'a pas fait preuve de cytotoxicité vis-à-vis des cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP), des lignées cellulaires établies de lymphocytes et de monocytes-macrophages ou des cellules souches de la moelle osseuse. Aucune manifestation de toxicité mitochondriale n'a été observée *in vitro* ou *in vivo*.

Activité antivirale in vitro : la concentration inhibitrice 50% (CI_{50}) de l'emtricitabine vis-à-vis d'isolats expérimentaux et cliniques du VIH-1 a été comprise entre 0,0013 µmol/l et 0,5 µmol/l. Dans les études ayant associé l'emtricitabine et des inhibiteurs de protéase (IP), des inhibiteurs nucléosidiques, nucléotidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH, des effets additifs à synergiques ont été observés. La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'être humain.

Vis-à-vis de souches expérimentales du VHB, la CI_{50} de l'emtricitabine a été comprise entre 0,01 µmol/l et 0,04 µmol/l.

Résistance : une résistance du VIH-1 à l'emtricitabine se développe à la suite de modifications au niveau du codon 184, qui se traduisent par la transformation de la méthionine en une valine (un intermédiaire isoleucine a également été observé) de la transcriptase inverse du VIH. Cette mutation du VIH-1 a été observée *in vitro* et chez des patients infectés par le VIH-1.

Les virus résistants à l'emtricitabine ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité aux autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (zidovudine, stavudine, ténofovir, abacavir et didanosine), à tous les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et à tous IP. Les virus résistants à la zidovudine, à la didanosine et aux INNTI ont conservé leur sensibilité à l'emtricitabine (CI_{50} = 0,002 à 0,08 µmol/l).

Efficacité et sécurité cliniques
L'emtricitabine administrée en association avec d'autres antirétroviraux, y compris des analogues nucléosidiques, des analogues non nucléosidiques et des IP, s'est révélée efficace dans le traitement de l'infection par le VIH chez des patients naïfs de traitement ou prétraités et ayant une charge virale contrôlée. L'utilisation de l'emtricitabine chez des patients en échec de leur traitement en cours ou en échec de plusieurs lignes de traitement antirétroviral n'a pas été évaluée.

Chez les adultes naïfs de traitement antirétroviral, l'emtricitabine s'est révélée significativement supérieure à la stavudine lorsque les deux médicaments ont été administrés en association avec la didanosine et l'éfavirenz pendant 48 semaines. L'analyse phénotypique n'a mis en évidence aucune modification significative de la sensibilité à l'emtricitabine sauf en cas de développement de la mutation M184V/I.

Chez les adultes prétraités, virologiquement contrôlés, l'emtricitabine, administrée en association avec un INTI (stavudine ou zidovudine) et un IP ou un INNTI, s'est montrée non inférieure à la lamivudine en terme de proportion de patients répondant au traitement (< 400 copie/mL) à 48 semaines (77% emtricitabine, 82% lamivudine). Par ailleurs, dans une seconde étude randomisée, des adultes prétraités et stables bénéficiant d'un protocole de traitement antirétroviral hautement actif (HAART) comprenant un IP recevaient soit un traitement en une prise par jour contenant l'emtricitabine soit poursuivaient le traitement initial (IP-HAART). A 48 semaines, le protocole de traitement contenant l'emtricitabine a permis d'obtenir une proportion équivalente de patient avec un ARN-VIH < 400 copies/mL (94% emtricitabine versus 92%) et une proportion plus élevée de patients avec un ARN-VIH < 50 copies/mL (95% emtricitabine versus 87%) par comparaison avec les patients qui continuaient leur HAART à base d'IP.

Population pédiatrique
Chez les enfants âgés de plus de 4 mois, la majorité a obtenu ou maintenu la suppression complète de l'ARN du VIH-1 plasmatique à la semaine 48 (89% ont atteint un taux ≤ 400 copies/mL et 77% un taux ≤ 50 copies/mL).

Aucune expérience clinique sur l'utilisation de l'emtricitabine chez le nourrisson de moins de 4 mois n'est disponible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
L'emtricitabine est absorbée de manière rapide et importante après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes en 1 à 2 heures après l'administration. Chez 20 sujets infectés par le VIH traités par 200 mg d'emtricitabine sous forme de gélule une fois par jour, les concentrations plasmatiques maximales d'emtricitabine à l'état d'équilibre (C_{max}), les concentrations résiduelles (C_{min}) et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps sur un intervalle de 24 heures entre les administrations (ASC) ont été respectivement de 1,8 ± 0,7 µg/mL, 0,09 ± 0,07 µg/mL et 10,0 ± 3,1 µg·h/mL. Les concentrations plasmatiques résiduelles à l'état d'équilibre ont atteint des valeurs environ quatre fois supérieures aux valeurs de la CI_{90} *in vitro* pour l'activité anti-VIH.

La biodisponibilité absolue de l'emtricitabine a été estimée à 93% après administration d'Emtriva 200 mg gélule et à 75% après administration d'Emtriva 10 mg/mL solution buvable.

Dans une étude pilote chez l'enfant et une étude de bioéquivalence chez l'adulte, on a observé que la biodisponibilité d'Emtriva 10 mg/mL solution buvable représentait environ 80% de celle d'Emtriva 200 mg gélules. La raison de cette différence de biodisponibilité entre ces formulations n'est pas connue. Compte tenu de cette différence de biodisponibilité, 240 mg d'emtricitabine administrés sous forme de solution buvable permettraient

d'obtenir des concentrations plasmatiques similaires à celles observées après administration d'une gélule de 200 mg. C'est pourquoi les enfants qui pèsent au moins 33 kg peuvent prendre soit une gélule à 200 mg par jour, soit la solution buvable jusqu'à une dose maximale de 240 mg (24 mL), une fois par jour.

L'administration d'Emtriva 200 mg gélule au cours d'un repas riche en graisses ou d'Emtriva 10 mg/mL solution buvable au cours d'un repas pauvre ou riche en graisses n'a pas affecté l'exposition systémique ($ASC_{0-\infty}$) à l'emtricitabine ; Emtriva 200 mg gélule et Emtriva 10 mg/mL solution buvable peuvent donc être administrés avec ou sans nourriture.

Distribution
La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines a été < 4% et indépendante de la concentration sur l'intervalle 0,02-200 µg/mL. Le rapport moyen des concentrations plasma/sang a été d'environ 1,0 et le rapport moyen des concentrations sperme/plasma a été d'environ 4,0.

Le volume apparent de distribution après administration intraveineuse d'emtricitabine a été de 1,4 ± 0,3 L/kg, ce qui indique que l'emtricitabine diffuse largement dans l'ensemble de l'organisme vers les compartiments liquidiens aussi bien intracellulaires qu'extracellulaires.

Biotransformation
Le métabolisme de l'emtricitabine est limité. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9% de la dose) et conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4% de la dose).

L'emtricitabine n'a pas inhibé *in vitro* le métabolisme des médicaments médié par les isoenzymes du CYP450 humain suivantes : 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4.

L'emtricitabine n'a pas non plus inhibé l'uridine-5'-diphosphoglucuronyl transférase (UDP-GT), l'enzyme responsable de la glucuronidation.

Elimination
L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86%) et les fèces (environ 14%). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine a été en moyenne de 307 mL/min (4,03 mL/min/kg). Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures.

Linéarité/non-linéarité
La pharmacocinétique de l'emtricitabine est proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses 25-200 mg après administration unique ou réitérée.

Pharmacocinétique intracellulaire : dans une étude clinique, la demi-vie intracellulaire de l'emtricitabine-triphosphate dans les CMSP a été de 39 heures. Les taux intracellulaires de triphosphate ont augmenté avec la dose mais ont atteint un plateau aux doses de 200 mg et plus.

Adulte insuffisant rénal
Les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés après administration d'une dose unique de 200 mg d'emtricitabine sous forme de gélule à 30 sujets non infectés par le VIH présentant des degrés divers d'insuffisance rénale. Les sujets étaient groupés selon la valeur initiale de la clairance de la créatinine (fonction rénale normale : > 80 mL/min ; insuffisance rénale légère : 50-80 mL/min ; insuffisance rénale modérée : 30-49 mL/min ; insuffisance rénale sévère : < 30 mL/min ; ou sujet fonctionnellement anéphrique nécessitant une hémodialyse : < 15 mL/min).

L'exposition systémique à l'emtricitabine (moyenne ± écart type) est passée de 11,8 ± 2,9 µg·h/mL chez les sujets à fonction rénale normale à 19,9 ± 1,1 µg·h/mL, 25,0 ± 5,7 µg·h/mL et 34,0 ± 2,1 µg·h/mL chez les patients atteints d'insuffisance rénale respectivement légère, modérée et sévère.

Chez les patients atteints d'IRT sous hémodialyse, environ 30% de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans le dialysat sur une période de dialyse de 3 heures ayant débuté dans un délai de 1,5 heure après l'administration de l'emtricitabine (débit sanguin de 400 mL/min et débit du dialysat d'environ 600 mL/min).

Insuffisance hépatique
La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez des sujets non infectés par le VHB présentant divers degrés d'insuffisance hépatique. D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez les sujets infectés par le VHB a été comparable à celle retrouvée chez les sujets sains et chez les sujets infectés par le VIH.

Age
On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique chez le sujet âgé (de plus de 65 ans).

Sexe
Bien que les C_{max} et C_{min} moyennes aient été environ 20% supérieures et que l'ASC moyenne ait été 16% supérieure chez les femmes que chez les hommes, cette différence n'a pas été considérée comme cliniquement significative.

Origine ethnique
Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante due à l'origine ethnique n'a été identifiée.

Population pédiatrique
D'une manière générale, la pharmacocinétique de l'emtricitabine chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 4 mois à 18 ans) a été comparable à celle observée chez l'adulte.

L'ASC moyenne chez 77 enfants et adolescents recevant 6 mg/kg d'emtricitabine une fois par jour sous forme de solution buvable ou 200 mg d'emtricitabine une fois par jour sous forme de gélule, était similaire à l'ASC moyenne de 10,0 µg·h/mL obtenue chez 20 adultes recevant une gélule à 200 mg, une fois par jour.

Dans une étude en ouvert, non comparative, des données pharmacocinétiques ont été obtenues chez 20 nouveau-nés de mères infectées par le VIH, lesquels ont reçu deux cures de 4 jours de solution buvable d'emtricitabine, à la dose de 3 mg/kg une fois par jour, entre l'âge d'une semaine et de 3 mois. Cette dose correspond à la moitié de la dose autorisée chez le nourrisson âgé de 4 mois et plus (6 mg/kg). La clairance corporelle totale apparente à l'état d'équilibre (CL/F) a augmenté avec l'âge sur la période d'étude de 3 mois, avec une diminution correspondante de l'ASC. L'exposition plasmatique à l'emtricitabine (ASC) chez les nourrissons âgés de 3 mois au plus, ayant reçu 3 mg/kg d'emtricitabine une fois par jour, était similaire à celle observée avec des doses quotidiennes de 6 mg/kg chez des adultes et des enfants âgés de 4 mois et plus infectés par le VIH.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pour l'emtricitabine, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule
Crospovidone
Stéarate de magnésium (E572)
Cellulose microcristalline (E460)
Povidone (E1201)

Enveloppe de la gélule
Gélatine
Indigotine (E132)
Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression contenant
Oxyde de fer noir (E172)
Gomme laque (E904)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Flacon
4 ans

Plaquette
3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon en polypropylène avec fermeture de sécurité enfants, contenant 30 gélules.

Plaquette thermoformée en polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE)/polyéthylène (PE)/chlorure de polyvinyle (PVC) avec feuille d'aluminium. Chaque plaquette thermoformée contient 30 gélules.

Présentation : 30 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/261/001
EU/1/03/261/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 octobre 2003
Date de dernier renouvellement : 22 septembre 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.