

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emtriva 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di emtricitabina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Ogni capsula ha un corpo bianco opaco con una testa azzurra opaca, di dimensioni 19,4 mm x 6,9 mm. Su ogni capsula è impresso "200 mg" sulla testa e "GILEAD" e il [logo Gilead] sul corpo in inchiostro nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Emtriva è indicato, in combinazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti e bambini di età pari o superiore a 4 mesi infetti da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1).

Questa indicazione si basa sugli studi condotti su pazienti mai sottoposti a trattamento e pazienti con precedente esperienza di trattamento con controllo virologico stabile. Non vi sono esperienze riguardo all'uso di Emtriva in pazienti che stanno fallendo il loro attuale regime o che hanno subito fallimenti terapeutici (vedere paragrafo 5.1).

Nel decidere un nuovo regime terapeutico per i pazienti che non hanno risposto alla terapia antiretrovirale, occorre considerare attentamente anche il profilo delle mutazioni associate ai diversi medicinali e ai trattamenti precedenti del singolo paziente. Ove disponibile, potrebbe essere indicato il test di resistenza.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Posologia

Emtriva 200 mg capsule rigide può essere assunto con o senza cibo.

Adulti: La dose raccomandata di Emtriva è di una capsula rigida da 200 mg, assunta per via orale, una volta al giorno.

Se il paziente dimentica una dose di Emtriva entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Emtriva al più presto, con o senza cibo, e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di Emtriva per oltre 12 ore ed è quasi l'ora della dose successiva, non deve assumere la dose dimenticata e proseguire semplicemente con lo schema di dosaggio abituale.

Se il paziente vomita entro 1 ora dall'assunzione di Emtriva, deve assumere un'altra dose. Se il paziente vomita oltre 1 ora dopo l'assunzione di Emtriva, non è necessario che assuma un'ulteriore dose.

Popolazioni speciali

Anziani: Non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia nei pazienti di età superiore a 65 anni. Tuttavia non sono raccomandati adeguamenti nella dose giornaliera per adulti a meno che non ci sia evidenza di insufficienza renale.

Insufficienza renale: Emtricitabina viene eliminata per escrezione renale e l'esposizione a emtricitabina è risultata significativamente aumentata in pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2). Pertanto si richiede un adeguamento della dose o dell'intervallo di somministrazione in tutti i pazienti con clearance della creatinina < 30 mL/min (vedere paragrafo 4.4).

La Tabella 1 di seguito riportata indica le raccomandazioni per l'adattamento dell'intervallo di somministrazione per le capsule rigide da 200 mg secondo il grado di insufficienza renale. La sicurezza e l'efficacia di questi adeguamenti dell'intervallo di somministrazione a ogni 72 o 96 ore in pazienti con clearance della creatinina < 30 mL/min non sono state valutate clinicamente. Pertanto, in tali pazienti la risposta clinica al trattamento e la funzionalità renale devono essere tenute sotto stretta osservazione (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti con insufficienza renale possono essere gestiti con la somministrazione di Emtriva soluzione orale 10 mg/mL per fornire una dose giornaliera ridotta di emtricitabina. Si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Emtriva 10 mg/mL soluzione orale.

Tabella 1: Raccomandazioni per l'adattamento dell'intervallo di somministrazione per le capsule rigide da 200 mg in base alla clearance della creatinina

	Clearance della creatinina (mL/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (anefrici funzionali, inclusi pazienti che necessitano occasionalmente di emodialisi)*
Intervallo di somministrazione raccomandato per capsule rigide da 200 mg	Una capsula rigida da 200 mg ogni 24 ore	Una capsula rigida da 200 mg ogni 72 ore	Una capsula rigida da 200 mg ogni 96 ore

* Si presuppone una seduta di emodialisi di 3 ore, tre volte la settimana, con inizio almeno 12 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose di emtricitabina.

Non è stata studiata e non può essere raccomandata una dose per i pazienti con insufficienza renale terminale (ESRD) trattata con altre forme di dialisi, quali dialisi peritoneale ambulatoriale.

Insufficienza epatica: Non sono disponibili dati su cui basare una raccomandazione di dosaggio per i pazienti con insufficienza epatica. Tuttavia sulla base del metabolismo minimo dell'emtricitabina e della via di eliminazione renale, è improbabile che venga ad essere richiesto un adeguamento della dose in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

Se la terapia con Emtriva viene interrotta in pazienti co-infetti da HIV e virus dell'epatite B (HBV), questi devono essere tenuti sotto stretta osservazione per rilevare eventuali esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica: La dose raccomandata di Emtriva per i bambini di età pari o superiore a 4 mesi e gli adolescenti fino a 18 anni di età che pesano almeno 33 kg in grado di ingoiare capsule rigide è di una capsula rigida da 200 mg, per via orale, una volta al giorno.

Non sono disponibili dati sull'efficacia e sono disponibili solo dati molto limitati sulla sicurezza di emtricitabina in neonati di età inferiore a 4 mesi. Pertanto Emtriva non è raccomandato per l'uso in bambini di età inferiore a 4 mesi (per dati di farmacocinetica in questo gruppo di età, vedere paragrafo 5.2).

Non ci sono dati disponibili su cui basare una raccomandazione di dosaggio in pazienti pediatrici con insufficienza renale.

Modo di somministrazione

Emtriva 200 mg capsule rigide deve essere assunto una volta al giorno, per via orale, con o senza cibo.

Emtriva è anche disponibile come soluzione orale 10 mg/mL per l'uso in bambini di età pari o superiore a 4 mesi, nei bambini e pazienti che non sono in grado di ingoiare capsule rigide e nei pazienti con insufficienza renale. Si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Emtriva soluzione orale 10 mg/mL. A causa delle differenze nella biodisponibilità di emtricitabina tra le capsule rigide e la soluzione orale, 240 mg di emtricitabina somministrata in soluzione orale devono fornire livelli plasmatici simili a quelli osservati dopo la somministrazione di una capsula rigida da 200 mg di emtricitabina (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generale

Emtricitabina non è raccomandata come monoterapia per il trattamento dell'infezione da HIV. Si deve usare in combinazione con altri antiretrovirali. Si prega di fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli altri agenti antiretrovirali usati nel regime di combinazione.

Co-somministrazione di altri medicinali

Emtriva non deve essere assunto con altri medicinali contenenti emtricitabina o medicinali contenenti lamivudina.

Infezioni opportunistiche

I pazienti che ricevono emtricitabina 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.

Funzionalità renale

Emtricitabina viene eliminata principalmente dal rene tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. L'esposizione a emtricitabina può essere notevolmente aumentata in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min), a cui vengono somministrate dosi giornaliere di emtricitabina 200 mg come capsule rigide o 240 mg come soluzione orale. Di conseguenza, si richiede un adeguamento dell'intervallo di somministrazione (usando Emtriva capsule rigide) o una riduzione della dose giornaliera di emtricitabina (usando Emtriva 10 mg/mL soluzione orale) in tutti i pazienti con clearance della creatinina < 30 mL/min. La sicurezza e l'efficacia delle raccomandazioni sull'adeguamento dell'intervallo di dosaggio descritte nel paragrafo 4.2 sono basate su dati di farmacocinetica ottenuti in uno studio a somministrazione singola e da modelli e non sono state valutate clinicamente. Pertanto, la risposta clinica al trattamento e la funzionalità renale devono essere accuratamente monitorate nei pazienti trattati con emtricitabina a intervalli prolungati (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Si deve porre cautela quando emtricitabina è somministrata in contemporanea con medicinali eliminati attraverso secrezione tubulare attiva poiché tale co-somministrazione può comportare un aumento delle concentrazioni seriche sia di emtricitabina che del farmaco co-somministrato, a causa della competizione per questa via di eliminazione (vedere paragrafo 4.5).

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.

Funzionalità epatica

I pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, inclusa epatite cronica attiva, presentano una maggiore frequenza di anomalie della funzionalità epatica durante la terapia antiretrovirale di associazione (CART) e devono essere tenuti sotto osservazione, secondo la comune pratica clinica. I pazienti con epatite B o C cronica sottoposti a trattamento con CART presentano un rischio maggiore di eventi avversi epatici gravi e potenzialmente fatali. 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.

Qualora vi sia evidenza di un'esacerbazione della patologia epatica in tali pazienti, deve essere considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento.

Pazienti co-infetti da HBV

Emtricitabina è attiva *in vitro* contro HBV. Tuttavia, sono disponibili dati limitati sull'efficacia e sulla sicurezza di emtricitabina (come capsula rigida da 200 mg, una volta al giorno) in pazienti co-infetti da HIV e HBV. L'uso di emtricitabina in pazienti con epatite cronica B (HBV) induce lo stesso pattern di mutazioni nel motivo YMDD osservato con la terapia con lamivudina. La mutazione YMDD conferisce resistenza sia all'emtricitabina che alla lamivudina.

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 emtricitabina, per rilevare eventuali esacerbazioni dell'epatite. Tali esacerbazioni sono state osservate a seguito della sospensione del trattamento con emtricitabina in pazienti infetti da HBV senza concomitante infezione da HIV e sono state rilevate principalmente attraverso l'aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) sierico, in aggiunta a una ricomparsa dell'HBV DNA. In alcuni pazienti la riattivazione del virus HBV è stata associata ad una patologia epatica più grave, inclusi lo scompenso e l'insufficienza epatica. Non vi sono prove sufficienti per affermare che la ripresa della terapia con emtricitabina possa modificare il decorso dell'esacerbazione post-trattamento dell'epatite. Nei pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto le esacerbazioni dell'epatite post-trattamento possono condurre a scompenso epatico.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione in utero

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

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'istituzione della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare 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 includono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere 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.

Osteonecrosi

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

Anziani

Emtriva non è stato studiato nei pazienti di età superiore a 65 anni. E' più probabile che i pazienti anziani abbiano una funzione renale ridotta; pertanto Emtriva deve essere usato con cautela nel trattamento di questi pazienti.

Popolazione pediatrica

Oltre alle reazioni avverse comparse negli adulti, anemia e alterazione del colorito cutaneo si sono verificate con maggior frequenza negli studi clinici con pazienti pediatrici infetti da HIV (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

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. Sulla base dei risultati di questi esperimenti *in vitro* e delle vie di eliminazione note dell'emtricitabina, il potenziale d'interazioni mediate da CYP450 tra emtricitabina e altri medicinali è basso.

Non esistono interazioni clinicamente significative quando emtricitabina è co-somministrata con indinavir, zidovudina, stavudina, famciclovir o tenofovir disoproxil fumarato.

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 emtricitabina 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 sulla co-somministrazione con analoghi della citidina. Di conseguenza, non può per ora essere raccomandato l'uso di emtricitabina in combinazione con lamivudina per il trattamento dell'infezione da HIV.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un moderato numero di dati in donne in gravidanza (tra 300 e 1.000 gravidanze esposte) indica che non vi sono malformazioni o tossicità fetale/neonatale associate a emtricitabina. Gli studi sugli animali non mostrano una tossicità riproduttiva. L'uso di emtricitabina durante la gravidanza può essere considerato, se necessario.

Allattamento

È stato dimostrato che emtricitabina è escreta nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di emtricitabina su neonati/lattanti. Pertanto Emtriva 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 negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di emtricitabina 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 pazienti devono essere informati che durante il trattamento con emtricitabina sono stati segnalati capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Negli studi clinici con adulti infetti da HIV, le reazioni avverse ad emtricitabina che si sono verificate con maggiore frequenza sono state diarrea (14,0%), cefalea (10,2%), elevata creatinina (10,2%) e nausea (10,0%). Oltre alle reazioni avverse riportate negli adulti, anemia (9,5%) e alterazione del colorito cutaneo (31,8%) si sono verificate con maggior frequenza negli studi clinici con pazienti pediatrici infetti da HIV.

Nei pazienti co-infetti con HIV e HBV, l'interruzione della terapia con Emtriva può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La valutazione delle reazioni avverse da dati di studi clinici si basa sull'esperienza in tre studi con pazienti adulti (n = 1.479) e in tre studi pediatrici (n = 169). Negli studi su pazienti adulti, a 1.039 pazienti mai sottoposti a trattamento e a 440 pazienti con precedenti esperienze di trattamento è stata somministrata emtricitabina (n = 814) o un medicinale di riferimento (n = 665), per 48 settimane, in combinazione con altri farmaci antiretrovirali.

Nei pazienti adulti le reazioni avverse da studi clinici e dall'esperienza post-marketing con sospetta (almeno possibile) correlazione con il trattamento sono elencate di seguito nella Tabella 2, per classificazione degli organi umani e 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabella 2: Tabella di sintesi delle reazioni avverse associate ad emtricitabina sulla base degli studi clinici e dell'esperienza post-marketing

Frequenza	Emtricitabina
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	
Comune:	neutropenia
Non comune:	anemia ²
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	
Comune:	reazione allergica
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	
Comune:	ipertrigliceridemia, iperglicemia
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	
Comune:	insonnia, incubi

Frequenza	Emtricitabina
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune:	cefalea
Comune:	capogiri
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto comune:	diarrea, nausea
Comune:	elevata amilasi inclusa elevata amilasi pancreatica, elevata lipasi sierica, vomito, dolori addominali, dispepsia
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Comune:	elevata aspartato aminotrasferasi sierica (AST) e/o elevata ALT, iperbilirubinemia
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune:	rash vescicolobollosa, rash pustoloso, rash maculopapuloso, rash, prurito, orticaria, alterazione del colorito cutaneo (aumento della pigmentazione) ^{1,2}
Non comune:	angioedema ³
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Molto comune:	elevata creatinichinasi
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Comune:	dolore, astenia

¹ Per maggiori dettagli vedere il paragrafo 4.8, Descrizione di alcune reazioni avverse.

² Quando emtricitabina è stata somministrata nei pazienti pediatrici, si è manifestata anemia con frequenza comune e alterazione del colorito cutaneo (aumento della pigmentazione) con frequenza molto comune (vedere paragrafo 4.8, Popolazione pediatrica).

³ Questa reazione avversa, che è stata identificata tramite sorveglianza post-marketing, non è stata osservata durante gli studi clinici HIV randomizzati controllati con emtricitabina negli adulti o nei pazienti pediatrici. La classe di frequenza non comune è stata valutata mediante un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti ad emtricitabina in questi studi clinici (n = 1.563).

Descrizione di alcune reazioni avverse

Alterazione del colorito cutaneo (aumento della pigmentazione): L'alterazione del colorito cutaneo, che si manifesta come iperpigmentazione soprattutto sul palmo delle mani e sulla pianta dei piedi, è stata generalmente di lieve entità, asintomatica e di scarsa rilevanza clinica. Il meccanismo non è noto.

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

Sindrome da riattivazione immunitaria: In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves 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 da dati di studi clinici nei pazienti pediatrici si basa sull'esperienza da tre studi pediatrici (n = 169) in cui, i pazienti pediatrici infetti da HIV, mai sottoposti a trattamento (n = 123) e con precedente esperienza di trattamento (n = 46), di età compresa tra 4 mesi e 18 anni, sono stati trattati con emtricitabina in combinazione con altri agenti antiretrovirali.

Oltre alle reazioni avverse riportate negli adulti (vedere paragrafo 4.8, *Tabella riassuntiva delle reazioni avverse*), sono state osservate con maggior frequenza nei pazienti pediatrici le seguenti reazioni avverse: anemia con frequenza comune (9,5%) e alterazione del colorito cutaneo (aumento della pigmentazione) con frequenza molto comune (31,8%).

Altre popolazioni speciali

Anziani: Emtriva non è stato studiato nei pazienti di età superiore a 65 anni. E' più probabile che i pazienti anziani abbiano una funzione renale ridotta, pertanto Emtriva deve essere usato con cautela nel trattamento di questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con compromissione renale: Emtricitabina viene eliminata per escrezione renale e l'esposizione a emtricitabina è risultata significativamente aumentata in pazienti con insufficienza renale. Pertanto si richiede un adeguamento della dose o dell'intervallo di somministrazione in tutti i pazienti con clearance della creatinina < 30 mL/min (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

Pazienti co-infetti HIV/HBV: 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 previsto 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 HIV con co-infezione da HBV, possono verificarsi esacerbazioni dell'epatite dopo interruzione del trattamento (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

La somministrazione fino a 1.200 mg di emtricitabina è stata associata alle reazioni avverse sopra elencate (vedere paragrafo 4.8).

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per rilevare segnali di tossicità e sottoposto, se necessario, a un trattamento di supporto standard.

Fino al 30% della dose di emtricitabina può essere eliminata per emodialisi. Non è noto se l'emtricitabina possa essere eliminata per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AF09

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Emtricitabina è un analogo sintetico nucleosidico della citidina, con attività specifica nei confronti dell'HIV-1, dell'HIV-2 e dell'HBV.

Emtricitabina è fosforilata dagli enzimi cellulari per formare emtricitabina 5'-trifosfato, che inibisce competitivamente la trascrittasi inversa dell'HIV-1, provocando l'interruzione della catena del DNA. Emtricitabina è un debole inibitore delle DNA polimerasi α , β e ϵ dei mammiferi e della DNA polimerasi γ mitocondriale.

Emtricitabina non ha mostrato citotossicità nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC), nelle linee cellulari stabilizzate di linfociti e monociti macrofagi o nelle cellule progenitrici del midollo osseo *in vitro*. Non vi è stata evidenza di tossicità per i mitocondri né *in vitro* né *in vivo*.

Attività antivirale in vitro: Il valore di concentrazione di inibizione 50% (IC₅₀) per emtricitabina rispetto agli isolati di laboratorio e clinici dell'HIV-1 era compreso tra 0,0013 e 0,5 µmol/l. Negli studi di combinazione di emtricitabina con inibitori della proteasi (PI), analoghi nucleosidici, nucleotidici e non-nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa dell'HIV, sono stati osservati additivi effetti sinergici. La maggior parte di queste combinazioni di medicinali non è stata studiata nell'uomo.

Quando è stata testata l'attività rispetto ai ceppi di laboratorio dell'HBV, il valore di IC₅₀ per emtricitabina era compreso tra 0,01 e 0,04 µmol/l.

Resistenza: La resistenza dell'HIV-1 a emtricitabina si sviluppa in conseguenza delle mutazioni nel codone 184, causando la trasformazione della metionina in valina (è stato osservato anche un intermedio dell'isoleucina) della trascrittasi inversa dell'HIV. Questa mutazione dell'HIV-1 è stata osservata *in vitro* e in pazienti infetti da HIV-1.

I virus resistenti a emtricitabina hanno presentato resistenza crociata a lamivudina, ma hanno conservato la sensibilità ad altri inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) (zidovudina, stavudina, tenofovir, abacavir e didanosina), a tutti gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) e a tutti i PI. I virus resistenti alla zidovudina, didanosina e agli NNRTI sono rimasti sensibili all'emtricitabina (IC₅₀ = da 0,002 µmol/l a 0,08 µmol/l).

Efficacia e sicurezza clinica

Emtricitabina in combinazione con altri agenti antiretrovirali, inclusi gli analoghi nucleosidici, gli analoghi non nucleosidici e i PI, si è dimostrata efficace nel trattamento dell'infezione da HIV in pazienti mai sottoposti a trattamento o con precedente esperienza di trattamento con controllo virologico stabile. Non ci sono esperienze sull'uso di emtricitabina in pazienti che stanno fallendo l'attuale regime o che hanno fallito molti regimi.

In adulti mai sottoposti a trattamento antiretrovirale, emtricitabina era significativamente superiore a stavudina quando i due medicinali sono stati assunti in combinazione con didanosina ed efavirenz in tutte le 48 settimane di trattamento. L'analisi fenotipica non ha evidenziato modifiche significative della suscettibilità a emtricitabina, a meno che non si fosse sviluppata mutazione M184V/I.

In adulti con esperienza di trattamento virologicamente stabili, emtricitabina, in combinazione con un NRTI (o stavudina o zidovudina) e un PI o un NNRTI, si è dimostrata non inferiore alla lamivudina nei rispetti della proporzione di *responders* (< 400 copie/mL) durante 48 settimane (77% emtricitabina, 82% lamivudina). In aggiunta, in un secondo studio pazienti, con esperienza di trattamento stabile con PI in regime HAART, sono stati randomizzati ad un regime in unica somministrazione giornaliera contenente emtricitabina o a continuare con il loro regime PI-HAART. A 48 settimane di trattamento il regime contenente emtricitabina ha dimostrato una percentuale di pazienti con HIV RNA < 400 copie/mL (94% emtricitabina *versus* 92%) e una percentuale superiore di pazienti con HIV RNA < 50 copie/mL (95% emtricitabina *versus* 87%) comparata ai pazienti che continuavano con il loro trattamento contenente PI-HAART.

Popolazione pediatrica

In neonati e bambini di età superiore a 4 mesi, è stata raggiunta o mantenuta una completa soppressione dell'HIV-1 RNA plasmatico per 48 settimane nella maggior parte dei pazienti (l'89% ha raggiunto ≤ 400 copie/mL e il 77% ha raggiunto ≤ 50 copie/mL).

Non vi sono esperienze cliniche sull'impiego di emtricitabina in neonati di età inferiore a 4 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Emtricitabina viene assorbita rapidamente ed ampiamente a seguito di somministrazione orale, con picco di concentrazione plasmatica a 1-2 ore dopo la somministrazione. In 20 soggetti infetti da HIV, a cui è stata somministrata emtricitabina 200 mg quotidianamente in capsule rigide, allo *steady-state* le concentrazioni plasmatiche di emtricitabina di picco (C_{max}), di valle (C_{min}) e l'area sotto la curva della

concentrazione plasmatica nell'arco di un intervallo di somministrazione di 24 ore (AUC) erano pari a $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/mL}$, $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/mL}$ e $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, rispettivamente. Le concentrazioni plasmatiche allo *steady-state* hanno raggiunto livelli di circa quattro volte superiori ai valori *in vitro* IC₉₀ per l'attività anti-HIV.

La biodisponibilità assoluta di emtricitabina da Emtriva 200 mg capsule rigide è stata stimata essere 93% e la biodisponibilità assoluta da Emtriva 10 mg/mL soluzione orale è stata stimata essere 75%.

In uno studio pilota nei bambini e in uno studio di bioequivalenza negli adulti, è stato dimostrato che la soluzione orale Emtriva 10 mg/mL ha una biodisponibilità del 80% comparata a Emtriva 200 mg capsule rigide. Non si conosce la causa di questa differenza. A causa di questa differenza nella biodisponibilità di emtricitabina tra capsule rigide e soluzione orale, 240 mg di emtricitabina somministrata come soluzione orale devono produrre livelli plasmatici simili a una capsula rigida da 200 mg. Perciò i bambini che pesano almeno 33 kg possono prendere sia una capsula rigida da 200 mg al giorno o possono continuare ad assumere emtricitabina in soluzione orale fino alla dose massima di 240 mg (24 mL) una volta al giorno.

La somministrazione di Emtriva 200 mg capsule rigide con un pasto ad alto contenuto di grassi o la somministrazione di Emtriva 10 mg/mL soluzione orale con un pasto a basso o ad alto contenuto di grassi non ha influito sull'esposizione sistemica (AUC_{0-∞}) di emtricitabina; pertanto le capsule rigide di Emtriva 200 mg e la soluzione orale di Emtriva 10 mg/mL possono essere somministrate con o senza cibo.

Distribuzione

Il legame *in vitro* di emtricitabina alle proteine plasmatiche umane era del < 4% e indipendente dalla concentrazione nel range da 0,02 a 200 $\mu\text{g/mL}$. Il rapporto di concentrazione sangue/plasma medio era approssimativamente 1,0 e il rapporto medio di concentrazione liquido seminale/plasma era approssimativamente 4,0.

Il volume apparente di distribuzione a seguito di somministrazione endovenosa di emtricitabina era $1,4 \pm 0,3 \text{ L/kg}$, indicando che emtricitabina è ampiamente distribuita in tutto l'organismo sia negli spazi fluidi intracellulari che extracellulari.

Biotrasformazione

Vi è un limitato metabolismo di emtricitabina. La biotrasformazione di emtricitabina include l'ossidazione del gruppo tiolico per formare diastereomeri 3'-solfossido (circa 9% della dose) e la coniugazione con l'acido glucuronico per formare 2'-O-glucuronide (circa 4% della dose).

Emtricitabina non ha inibito *in vitro* il metabolismo del farmaco mediato dai seguenti isoenzimi umani del CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4.

Inoltre, emtricitabina non ha inibito la uridin-5'-difosfoglucuroniltransferasi, l'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 è stato recuperato nelle urine sotto forma di tre metaboliti. La clearance sistemica di emtricitabina è stata in media di 307 mL/min (4,03 mL/min/kg). A seguito di somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di emtricitabina è di circa 10 ore.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di emtricitabina è proporzionale alla dose, nel range di dosaggio da 25 a 200 mg a seguito di somministrazione unica o ripetuta.

Farmacocinetica intracellulare: In uno studio clinico, l'emivita intracellulare di emtricitabina-trifosfato nelle PBMC è stata di 39 ore. I livelli di trifosfato intracellulare sono aumentati con la dose, ma hanno raggiunto il *plateau* a dosaggi di 200 mg o superiori.

Adulti con insufficienza renale

I parametri farmacocinetici sono stati determinati a seguito di somministrazione orale di un'unica dose di 200 mg di emtricitabina capsule rigide a 30 soggetti non infetti da HIV, con vario grado di insufficienza renale. I soggetti sono stati raggruppati secondo la clearance della creatinina al basale (> 80 mL/min come funzione normale; 50-80 mL/min come lieve compromissione; 30-49 mL/min come moderata compromissione; < 30 mL/min come grave compromissione; < 15 mL/min come funzionalmente anefrici che necessitano di emodialisi).

L'esposizione sistemica a emtricitabina (media \pm deviazione standard) è aumentata da $11,8 \pm 2,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ in soggetti con funzionalità renale normale a $19,9 \pm 1,1$, $25,0 \pm 5,7$ e $34,0 \pm 2,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, rispettivamente, in pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave.

In pazienti con insufficienza renale terminale (ESRD) in emodialisi, circa il 30% della dose di emtricitabina è stata recuperata nel dializzato nell'arco di un periodo di dialisi di 3 ore che era stato iniziato entro 1,5 ora dall'assunzione di emtricitabina (flusso ematico di 400 mL/min e flusso del dializzato di circa 600 mL/min).

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 era simile a quella dei soggetti sani e dei soggetti infetti da HIV.

Età

Non sono disponibili dati di farmacocinetica negli anziani di età superiore a 65 anni.

Sesso

Sebbene la C_{max} e la C_{min} media erano approssimativamente più alte del 20% e l'AUC media era più alta del 16% nelle femmine in comparazione ai maschi, questa differenza non è stata considerata clinicamente significativa.

Etnicità

Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative all'etnicità.

Popolazione pediatrica

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.

L'AUC media osservata in 77 neonati, bambini e adolescenti che ricevevano 6 mg/kg di emtricitabina una volta al giorno come soluzione orale o 200 mg di emtricitabina come capsule rigide una volta al giorno, era comparabile all'AUC media di 10,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ osservata in 20 adulti che assumevano 200 mg come capsula rigida una volta al giorno.

In uno studio, non comparativo in aperto, sono stati ottenuti dati di farmacocinetica da 20 neonati, nati da madri infette da HIV, che avevano ricevuto due trattamenti per 4 giorni di soluzione orale di emtricitabina tra la prima settimana di vita e i 3 mesi di età alla dose di 3 mg/kg al giorno. Questa dose è la metà di quella approvata per neonati dell'età di 4 mesi ed oltre (6 mg/kg). La clearance apparente relativa al corpo completo allo steady state (Cl/F) è aumentata con l'età per il periodo di 3 mesi con una corrispondente diminuzione nella AUC. L'esposizione plasmatica di emtricitabina (AUC) in neonati fino a 3 mesi di età che hanno ricevuto 3 mg/kg di emtricitabina una volta al giorno è stata simile a quella osservata utilizzando dosi di 6 mg/kg in adulti infetti da HIV e in bambini dell'età di 4 mesi e oltre.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Crospovidone

Magnesio stearato (E572)

Cellulosa microcristallina (E460)

Povidone (E1201)

Involucro delle capsule

Gelatina

Indigotina (E132)

Titanio biossido (E171)

Inchiostro per la stampa contenente

Ossido di ferro nero (E172)

Gomma lacca (E904)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flacone

4 anni

Blister

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) dotato di chiusura a prova di bambino in polipropilene, contenente 30 capsule rigide.

Blister composti da policlorotrifluoroetilene (PCTFE)/polietilene (PE)/polivinilcloruro (PVC)/alluminio. Ogni blister contiene 30 capsule rigide.

Confezione: 30 capsule rigide.

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 ottobre 2003
Data del ultimo rinnovo più recente: 22 settembre 2008

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>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emtriva 10 mg/mL soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di Emtriva soluzione orale contiene 10 mg di emtricitabina.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni dose (24 mL) contiene 36 mg di paraidrossibenzoato di metile (E218), 3,6 mg di paraidrossibenzoato di propile (E216), 1,2 mg di giallo arancio (E110), 480 mg di propilene glicole e ha un contenuto in sodio di 38 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

La soluzione limpida è di colore da arancione ad arancione scuro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Emtriva è indicato, in combinazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti e bambini di età pari o superiore a 4 mesi infetti da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1).

Questa indicazione si basa sugli studi condotti su pazienti mai sottoposti a trattamento e pazienti con precedente esperienza di trattamento con controllo virologico stabile. Non vi sono esperienze riguardo all'uso di Emtriva in pazienti che stanno fallendo il loro attuale regime o che hanno subito fallimenti terapeutici (vedere paragrafo 5.1).

Nel decidere un nuovo regime terapeutico per i pazienti che non hanno risposto alla terapia antiretrovirale, occorre considerare attentamente anche il profilo delle mutazioni associate ai diversi medicinali e ai trattamenti precedenti del singolo paziente. Ove disponibile, potrebbe essere indicato il test di resistenza.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Posologia

Emtriva 10 mg/mL soluzione orale può essere assunta con o senza cibo. È fornito un bicchiere dosatore (vedere paragrafo 6.5).

Adulti: La dose raccomandata di Emtriva 10 mg/mL soluzione orale è di 240 mg (24 mL) una volta al giorno.

Se il paziente dimentica una dose di Emtriva entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Emtriva al più presto, con o senza cibo, e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se

il paziente dimentica una dose di Emtriva per oltre 12 ore ed è quasi l'ora della dose successiva, non deve assumere la dose dimenticata e proseguire semplicemente con lo schema di dosaggio abituale.

Se il paziente vomita entro 1 ora dall'assunzione di Emtriva, deve assumere un'altra dose. Se il paziente vomita oltre 1 ora dopo l'assunzione di Emtriva, non è necessario che assuma un'ulteriore dose.

Emtriva 200 mg capsule rigide è disponibile per adulti, adolescenti e bambini che pesano almeno 33 kg e sono in grado di ingoiare capsule rigide. Si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per Emtriva 200 mg capsule rigide. A causa delle differenze nella biodisponibilità di emtricitabina tra le capsule rigide e la soluzione orale, 240 mg di emtricitabina somministrata in soluzione orale (24 mL) devono fornire livelli plasmatici simili a quelli osservati dopo la somministrazione di una capsula rigida da 200 mg di emtricitabina (vedere paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Anziani: Non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia nei pazienti di età superiore a 65 anni. Tuttavia non sono raccomandati adeguamenti nella dose giornaliera per adulti a meno che non ci sia evidenza di insufficienza renale.

Insufficienza renale: Emtricitabina viene eliminata per escrezione renale e l'esposizione a emtricitabina è risultata significativamente aumentata in pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2). Pertanto si richiede un adeguamento della dose o dell'intervallo di somministrazione in tutti i pazienti con clearance della creatinina < 30 mL/min (vedere paragrafo 4.4).

La Tabella 1 di seguito riportata indica le dosi giornaliere di Emtriva 10 mg/mL soluzione orale secondo il grado di insufficienza renale. La sicurezza e l'efficacia di queste dosi non sono state valutate clinicamente. Pertanto, in tali pazienti la risposta clinica al trattamento e la funzionalità renale devono essere tenute sotto stretta osservazione (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti con insufficienza renale possono essere gestiti con la somministrazione di Emtriva 200 mg capsule rigide con intervalli di assunzione modificati. Si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Emtriva 200 mg capsule rigide.

Tabella 1: Dosi giornaliere di Emtriva 10 mg/mL soluzione orale adattate alla clearance della creatinina

	Clearance della creatinina (mL/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (anefrici funzionali, inclusi pazienti che necessitano occasionalmente di emodialisi)*
Dose raccomandata di Emtriva 10 mg/mL soluzione orale ogni 24 ore	240 mg (24 mL)	80 mg (8 mL)	60 mg (6 mL)

* Si presuppone una seduta di emodialisi di 3 ore, tre volte la settimana, con inizio almeno 12 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose di emtricitabina.

Non è stata studiata e non può essere raccomandata una dose per i pazienti con insufficienza renale terminale (ESRD) trattata con altre forme di dialisi, quali dialisi peritoneale ambulatoriale.

Insufficienza epatica: Non sono disponibili dati su cui basare una raccomandazione di dosaggio per i pazienti con insufficienza epatica. Tuttavia sulla base del metabolismo minimo dell'emtricitabina e della via di eliminazione renale, è improbabile che venga ad essere richiesto un adeguamento della dose in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

Se la terapia con Emtriva viene interrotta in pazienti co-infetti da HIV e virus dell'epatite B (HBV), questi devono essere tenuti sotto stretta osservazione per rilevare eventuali esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica: La dose raccomandata di Emtriva 10 mg/mL soluzione orale è di 6 mg/kg fino a un massimo di 240 mg (24 mL) una volta al giorno.

I bambini di età pari o superiore a 4 mesi che pesano almeno 33 kg possono sia assumere una capsula rigida al giorno da 200 mg o possono assumere emtricitabina come soluzione orale fino ad un massimo di 240 mg una volta al giorno.

Non sono disponibili dati sull'efficacia e sono disponibili solo dati molto limitati sulla sicurezza di emtricitabina in neonati di età inferiore a 4 mesi. Pertanto Emtriva non è raccomandato per l'uso in bambini di età inferiore a 4 mesi (per dati di farmacocinetica in questo gruppo di età, vedere paragrafo 5.2).

Non ci sono dati disponibili su cui basare una raccomandazione di dosaggio in pazienti pediatrici con insufficienza renale.

Modo di somministrazione

Emtriva 10 mg/mL soluzione orale deve essere assunto una volta al giorno, per via orale, con o senza cibo. È fornito un bicchiere dosatore (vedere paragrafo 6.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generale

Emtricitabina non è raccomandata come monoterapia per il trattamento dell'infezione da HIV. Si deve usare in combinazione con altri antiretrovirali. Si prega di fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli altri agenti antiretrovirali usati nel regime di combinazione.

Co-somministrazione di altri medicinali

Emtriva non deve essere assunto con altri medicinali contenenti emtricitabina o medicinali contenenti lamivudina.

Infezioni opportunistiche

I pazienti che ricevono emtricitabina 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.

Funzionalità renale

Emtricitabina viene eliminata principalmente dal rene tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. L'esposizione a emtricitabina può essere notevolmente aumentata in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min), a cui vengono somministrate dosi giornaliere di emtricitabina 200 mg come capsule rigide o 240 mg come soluzione orale. Di conseguenza, si richiede un adeguamento dell'intervallo di somministrazione (usando Emtriva capsule rigide) o una riduzione della dose giornaliera di emtricitabina (usando Emtriva 10 mg/mL soluzione orale) in tutti i pazienti con clearance della creatinina < 30 mL/min. La sicurezza e l'efficacia delle dosi ridotte descritte nel paragrafo 4.2 sono basate su dati di farmacocinetica ottenuti in uno studio a somministrazione singola e da modelli e non sono state valutate clinicamente. Pertanto, la risposta clinica al trattamento e la funzionalità renale devono essere accuratamente monitorate nei pazienti trattati con una dose ridotta di emtricitabina (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Si deve porre cautela quando emtricitabina è somministrata in contemporanea con medicinali eliminati attraverso secrezione tubulare attiva poiché tale co-somministrazione può comportare un aumento delle concentrazioni seriche sia di emtricitabina che del farmaco co-somministrato, a causa della competizione per questa via di eliminazione (vedere paragrafo 4.5).

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.

Funzionalità epatica

I pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, inclusa epatite cronica attiva, presentano una maggiore frequenza di anomalie della funzionalità epatica durante la terapia antiretrovirale di associazione (CART) e devono essere tenuti sotto osservazione, secondo la comune pratica clinica. I pazienti con epatite B o C cronica sottoposti a trattamento con CART presentano un rischio maggiore di eventi avversi epatici gravi e potenzialmente fatali. 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.

Qualora vi sia evidenza di un'esacerbazione della patologia epatica in tali pazienti, deve essere considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento.

Pazienti co-infetti da HBV

Emtricitabina è attiva *in vitro* contro HBV. Tuttavia, sono disponibili dati limitati sull'efficacia e sulla sicurezza di emtricitabina (come capsula rigida da 200 mg, una volta al giorno) in pazienti co-infetti da HIV e HBV. L'uso di emtricitabina in pazienti con epatite cronica B (HBV) induce lo stesso pattern di mutazioni nel motivo YMDD osservato con la terapia con lamivudina. La mutazione YMDD conferisce resistenza sia all'emtricitabina che alla lamivudina.

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 emtricitabina, per rilevare eventuali esacerbazioni dell'epatite. Tali esacerbazioni sono state osservate a seguito della sospensione del trattamento con emtricitabina in pazienti infetti da HBV senza concomitante infezione da HIV e sono state rilevate principalmente attraverso l'aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) sierica, in aggiunta a una ricomparsa dell'HBV DNA. In alcuni pazienti la riattivazione del virus HBV è stata associata ad una patologia epatica più grave, inclusi lo scompenso e l'insufficienza epatica. Non vi sono prove sufficienti per affermare che la ripresa della terapia con emtricitabina possa modificare il decorso dell'esacerbazione post-trattamento dell'epatite. Nei pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto le esacerbazioni dell'epatite post-trattamento possono condurre a scompenso epatico.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

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

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'istituzione della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare 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 includono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere 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.

Osteonecrosi

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

Emtriva soluzione orale contiene giallo arancio (E110) che può causare reazioni allergiche, paraidrossibenzoato di metile (E218) e paraidrossibenzoato di propile (E216) che possono causare reazioni allergiche (possibilmente ritardate). Questo medicinale contiene 38 mg di sodio per 24 mL equivalente all'1,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Anziani

Emtriva non è stato studiato nei pazienti di età superiore a 65 anni. E' più probabile che i pazienti anziani abbiano una funzione renale ridotta; pertanto Emtriva deve essere usato con cautela nel trattamento di questi pazienti.

Popolazione pediatrica

Oltre alle reazioni avverse comparse negli adulti, anemia e alterazione del colorito cutaneo si sono verificate con maggior frequenza negli studi clinici con pazienti pediatrici infetti da HIV (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

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. Sulla base dei risultati di questi esperimenti *in vitro* e delle vie di eliminazione note dell'emtricitabina, il potenziale d'interazioni mediate da CYP450 tra emtricitabina e altri medicinali è basso.

Non esistono interazioni clinicamente significative quando emtricitabina è co-somministrata con indinavir, zidovudina, stavudina, famciclovir o tenofovir disoproxil fumarato.

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 emtricitabina 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 sulla co-somministrazione con analoghi della citidina. Di conseguenza, non può per ora essere raccomandato l'uso di emtricitabina in combinazione con lamivudina per il trattamento dell'infezione da HIV.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un moderato numero di dati in donne in gravidanza (tra 300 e 1.000 gravidanze esposte) indica che non vi sono malformazioni o tossicità fetale/neonatale associate a emtricitabina. Gli studi sugli animali non mostrano una tossicità riproduttiva. L'uso di emtricitabina durante la gravidanza può essere considerato, se necessario.

Allattamento

È stato dimostrato che emtricitabina è escreta nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di emtricitabina su neonati/lattanti. Pertanto Emtriva 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 negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di emtricitabina 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 pazienti devono essere informati che durante il trattamento con emtricitabina sono stati segnalati capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Negli studi clinici con adulti infetti da HIV, le reazioni avverse ad emtricitabina che si sono verificate con maggiore frequenza sono state diarrea (14,0%), cefalea (10,2%), elevata creatinina (10,2%) e nausea (10,0%). Oltre alle reazioni avverse riportate negli adulti, anemia (9,5%) e alterazione del colorito cutaneo (31,8%) si sono verificate con maggior frequenza negli studi clinici con pazienti pediatrici infetti da HIV.

Nei pazienti co-infetti con HIV e HBV, l'interruzione della terapia con Emtriva può essere associata a gravi esacerbazioni acute dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La valutazione delle reazioni avverse da dati di studi clinici si basa sull'esperienza in tre studi con pazienti adulti (n = 1.479) e in tre studi pediatrici (n = 169). Negli studi su pazienti adulti, a 1.039 pazienti mai sottoposti a trattamento e a 440 pazienti con precedenti esperienze di trattamento è stata somministrata emtricitabina (n = 814) o un medicinale di riferimento (n = 665), per 48 settimane, in combinazione con altri farmaci antiretrovirali.

Nei pazienti adulti le reazioni avverse da studi clinici e dall'esperienza post-marketing con sospetta (almeno possibile) correlazione con il trattamento sono elencate di seguito nella Tabella 2, per classificazione degli organi umani e 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabella 2: Tabella di sintesi delle reazioni avverse associate ad emtricitabina sulla base degli studi clinici e dell'esperienza post-marketing

Frequenza	Emtricitabina
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	
Comune:	neutropenia
Non comune:	anemia ²
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	
Comune:	reazione allergica
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	
Comune:	ipertrigliceridemia, iperglicemia
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	
Comune:	insonnia, incubi
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune:	cefalea
Comune:	capogiri
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto comune:	diarrea, nausea
Comune:	elevata amilasi inclusa elevata amilasi pancreatica, elevata lipasi sierica, vomito, dolori addominali, dispepsia
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Comune:	elevata aspartato aminotrasferasi sierica (AST) e/o elevata ALT, iperbilirubinemia
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune:	rash vescicolobollosa, rash pustoloso, rash maculopapuloso, rash, prurito, orticaria, alterazione del colorito cutaneo (aumento della pigmentazione) ^{1,2}
Non comune:	angioedema ³
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Molto comune:	elevata creatinichinasi
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Comune:	dolore, astenia

¹ Per maggiori dettagli vedere il paragrafo 4.8, Descrizione di alcune reazioni avverse.

² Quando emtricitabina è stata somministrata nei pazienti pediatrici, si è manifestata anemia con frequenza comune e alterazione del colorito cutaneo (aumento della pigmentazione) con frequenza molto comune (vedere paragrafo 4.8, Popolazione pediatrica).

³ Questa reazione avversa, che è stata identificata tramite sorveglianza post-marketing, non è stata osservata durante gli studi clinici HIV randomizzati controllati con emtricitabina negli adulti o nei pazienti pediatrici. La classe di frequenza non comune è stata valutata mediante un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti ad emtricitabina in questi studi clinici (n = 1.563).

Descrizione di alcune reazioni avverse

Alterazione del colorito cutaneo (aumento della pigmentazione): L'alterazione del colorito cutaneo, che si manifesta come iperpigmentazione soprattutto sul palmo delle mani e sulla pianta dei piedi, è stata generalmente di lieve entità, asintomatica e di scarsa rilevanza clinica. Il meccanismo non è noto.

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

Sindrome da riattivazione immunitaria: In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves 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 da dati di studi clinici nei pazienti pediatrici si basa sull'esperienza da tre studi pediatrici (n = 169) in cui, i pazienti pediatrici infetti da HIV, mai

sottoposti a trattamento (n = 123) e con precedente esperienza di trattamento (n = 46), di età compresa tra 4 mesi e 18 anni, sono stati trattati con emtricitabina in combinazione con altri agenti antiretrovirali.

Oltre alle reazioni avverse riportate negli adulti (vedere paragrafo 4.8, *Tabella riassuntiva delle reazioni avverse*), sono state osservate con maggior frequenza nei pazienti pediatrici le seguenti reazioni avverse: anemia con frequenza comune (9,5%) e alterazione del colorito cutaneo (aumento della pigmentazione) con frequenza molto comune (31,8%).

Altre popolazioni speciali

Anziani: Emtriva non è stato studiato nei pazienti di età superiore a 65 anni. E' più probabile che i pazienti anziani abbiano una funzione renale ridotta, pertanto Emtriva deve essere usato con cautela nel trattamento di questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con compromissione renale: Emtricitabina viene eliminata per escrezione renale e l'esposizione a emtricitabina è risultata significativamente aumentata in pazienti con insufficienza renale. Pertanto si richiede un adeguamento della dose o dell'intervallo di somministrazione in tutti i pazienti con clearance della creatinina < 30 mL/min (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

Pazienti co-infetti HIV/HBV: 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 previsto 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 HIV con co-infezione da HBV, possono verificarsi esacerbazioni dell'epatite dopo interruzione del trattamento (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

La somministrazione fino a 1.200 mg di emtricitabina è stata associata alle reazioni avverse sopra elencate (vedere paragrafo 4.8).

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per rilevare segnali di tossicità e sottoposto, se necessario, a un trattamento di supporto standard.

Fino al 30% della dose di emtricitabina può essere eliminato per emodialisi. Non è noto se l'emtricitabina possa essere eliminata per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AF09

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Emtricitabina è un analogo sintetico nucleosidico della citidina, con attività specifica nei confronti dell'HIV-1, dell'HIV-2 e dell'HBV.

Emtricitabina è fosforilata dagli enzimi cellulari per formare emtricitabina 5'-trifosfato, che inibisce competitivamente la trascrittasi inversa dell'HIV-1, provocando l'interruzione della catena del DNA. Emtricitabina è un debole inibitore delle DNA polimerasi α , β e ϵ dei mammiferi e della DNA polimerasi γ mitocondriale.

Emtricitabina non ha mostrato citotossicità nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC), nelle linee cellulari stabilizzate di linfociti e monociti macrofagi o nelle cellule progenitrici del midollo osseo *in vitro*. Non vi è stata evidenza di tossicità per i mitocondri né *in vitro* né *in vivo*.

Attività antivirale in vitro: Il valore di concentrazione di inibizione 50% (IC₅₀) per emtricitabina rispetto agli isolati di laboratorio e clinici dell'HIV-1 era compreso tra 0,0013 e 0,5 $\mu\text{mol/l}$. Negli studi di combinazione di emtricitabina con inibitori della proteasi (PI), analoghi nucleosidici, nucleotidici e non-nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa dell'HIV, sono stati osservati additivi effetti sinergici. La maggior parte di queste combinazioni di medicinali non è stata studiata nell'uomo.

Quando è stata testata l'attività rispetto ai ceppi di laboratorio dell'HBV, il valore di IC₅₀ per emtricitabina era compreso tra 0,01 e 0,04 $\mu\text{mol/l}$.

Resistenza: La resistenza dell'HIV-1 a emtricitabina si sviluppa in conseguenza delle mutazioni nel codone 184, causando la trasformazione della metionina in valina (è stato osservato anche un intermedio dell'isoleucina) della trascrittasi inversa dell'HIV. Questa mutazione dell'HIV-1 è stata osservata *in vitro* e in pazienti infetti da HIV-1.

I virus resistenti a emtricitabina hanno presentato resistenza crociata a lamivudina, ma hanno conservato la sensibilità ad altri inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) (zidovudina, stavudina, tenofovir, abacavir e didanosina), a tutti gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) e a tutti i PI. I virus resistenti alla zidovudina, didanosina e agli NNRTI sono rimasti sensibili all'emtricitabina (IC₅₀=da 0,002 $\mu\text{mol/l}$ a 0,08 $\mu\text{mol/l}$).

Efficacia e sicurezza clinica

Emtricitabina in combinazione con altri agenti antiretrovirali, inclusi gli analoghi nucleosidici, gli analoghi non nucleosidici e i PI, si è dimostrata efficace nel trattamento dell'infezione da HIV in pazienti mai sottoposti a trattamento o con precedente esperienza di trattamento con controllo virologico stabile. Non ci sono esperienze sull'uso di emtricitabina in pazienti che stanno fallendo l'attuale regime o che hanno fallito molti regimi.

In adulti mai sottoposti a trattamento antiretrovirale, emtricitabina era significativamente superiore a stavudina quando i due medicinali sono stati assunti in combinazione con didanosina ed efavirenz in tutte le 48 settimane di trattamento. L'analisi fenotipica non ha evidenziato modifiche significative della suscettibilità a emtricitabina, a meno che non si fosse sviluppata mutazione M184V/I.

In adulti con esperienza di trattamento virologicamente stabili, emtricitabina, in combinazione con un NRTI (o stavudina o zidovudina) e un inibitore della proteasi (PI) o un NNRTI, si è dimostrata non inferiore alla lamivudina nei rispetti della proporzione di *responders* (< 400 copie/mL) durante 48 settimane (77% emtricitabina, 82% lamivudina). In aggiunta, in un secondo studio pazienti, con esperienza di trattamento stabile con PI in regime HAART, sono stati randomizzati ad un regime in unica somministrazione giornaliera contenente emtricitabina o a continuare con il loro regime PI-HAART. A 48 settimane di trattamento il regime contenente emtricitabina ha dimostrato una percentuale di pazienti con HIV RNA < 400 copie/mL (94% emtricitabina *versus* 92%) e una percentuale superiore di pazienti con HIV RNA < 50 copie/mL (95% emtricitabina *versus* 87%) comparata ai pazienti che continuavano con il loro trattamento contenente PI-HAART.

Popolazione pediatrica

In neonati e bambini di età superiore a 4 mesi, è stata raggiunta o mantenuta una completa soppressione dell'HIV-1 RNA plasmatico per 48 settimane nella maggior parte dei pazienti (l'89% ha raggiunto ≤ 400 copie/mL e il 77% ha raggiunto ≤ 50 copie/mL).

Non vi sono esperienze cliniche sul l'impiego di emtricitabina in neonati di età inferiore a 4 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Emtricitabina viene assorbita rapidamente ed ampiamente a seguito di somministrazione orale, con picco di concentrazione plasmatica a 1-2 ore dopo la somministrazione. In 20 soggetti infetti da HIV, a cui è stata somministrata emtricitabina 200 mg quotidianamente in capsule rigide, allo *steady-state* le concentrazioni plasmatiche di emtricitabina di picco (C_{max}), di valle (C_{min}) e l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica nell'arco di un intervallo di somministrazione di 24 ore (AUC) erano pari a $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/mL}$, $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/mL}$ e $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, rispettivamente. Le concentrazioni plasmatiche allo *steady-state* hanno raggiunto livelli di circa quattro volte superiori ai valori *in vitro* IC_{90} per l'attività anti-HIV.

La biodisponibilità assoluta di emtricitabina da Emtriva 200 mg capsule rigide è stata stimata essere 93% e la biodisponibilità assoluta da Emtriva 10 mg/mL soluzione orale è stata stimata essere 75%.

In uno studio pilota nei bambini e in uno studio di bioequivalenza negli adulti, è stato dimostrato che la soluzione orale Emtriva 10 mg/mL ha una biodisponibilità del 80% comparata a Emtriva 200 mg capsule rigide. Non si conosce la causa di questa differenza. A causa di questa differenza nella biodisponibilità di emtricitabina tra capsule rigide e soluzione orale, 240 mg di emtricitabina somministrata come soluzione orale devono produrre livelli plasmatici simili a una capsula rigida da 200 mg. Perciò i bambini che pesano almeno 33 kg possono prendere sia una capsula rigida da 200 mg al giorno o possono continuare ad assumere emtricitabina in soluzione orale fino alla dose massima di 240 mg (24 mL) una volta al giorno.

La somministrazione di Emtriva 200 mg capsule rigide con un pasto ad alto contenuto di grassi o la somministrazione di Emtriva 10 mg/mL soluzione orale con un pasto a basso o ad alto contenuto di grassi non ha influito sull'esposizione sistemica ($\text{AUC}_{0-\infty}$) di emtricitabina; pertanto le capsule rigide di Emtriva 200 mg e la soluzione orale di Emtriva 10 mg/mL possono essere somministrate con o senza cibo.

Distribuzione

Il legame *in vitro* di emtricitabina alle proteine plasmatiche umane era del $< 4\%$ e indipendente dalla concentrazione nel range da 0,02 a 200 $\mu\text{g/mL}$. Il rapporto di concentrazione sangue/plasma medio era approssimativamente 1,0 e il rapporto medio di concentrazione liquido seminale/plasma era approssimativamente 4,0.

Il volume apparente di distribuzione a seguito di somministrazione endovenosa di emtricitabina era $1,4 \pm 0,3 \text{ l/kg}$, indicando che emtricitabina è ampiamente distribuita in tutto l'organismo sia negli spazi fluidi intracellulari che extracellulari.

Biotrasformazione

Vi è un limitato metabolismo di emtricitabina. La biotrasformazione di emtricitabina include l'ossidazione del gruppo tiolico per formare diastereomeri 3'-solfossido (circa 9% della dose) e la coniugazione con l'acido glucuronico per formare 2'-O-glucuronide (circa 4% della dose).

Emtricitabina non ha inibito *in vitro* il metabolismo del farmaco mediato dai seguenti isoenzimi umani del CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4.

Inoltre, emtricitabina non ha inibito la uridin-5'-difosfoglucuroniltransferasi, l'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 è stato recuperato nelle urine sotto forma di tre metaboliti. La clearance sistemica di emtricitabina è stata in

media di 307 mL/min (4,03 mL/min/kg). A seguito di somministrazione orale, l'emivita di eliminazione di emtricitabina è di circa 10 ore.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di emtricitabina è proporzionale alla dose, nel *range* di dosaggio da 25 a 200 mg a seguito di somministrazione unica o ripetuta.

Farmacocinetica intracellulare: In uno studio clinico, l'emivita intracellulare di emtricitabina-trifosfato nelle PBMC è stata di 39 ore. I livelli di trifosfato intracellulare sono aumentati con la dose, ma hanno raggiunto il *plateau* a dosaggi di 200 mg o superiori.

Adulti con insufficienza renale

I parametri farmacocinetici sono stati determinati a seguito di somministrazione orale di un'unica dose di 200 mg di emtricitabina capsule rigide a 30 soggetti non infetti da HIV, con vario grado di insufficienza renale. I soggetti sono stati raggruppati secondo la clearance della creatinina al basale (> 80 mL/min come funzione normale; 50-80 mL/min come lieve compromissione; 30-49 mL/min come moderata compromissione; < 30 mL/min come grave compromissione; < 15 mL/min come funzionalmente anefrici che necessitano di emodialisi).

L'esposizione sistemica a emtricitabina (media \pm deviazione standard) è aumentata da 11,8 \pm 2,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ in soggetti con funzionalità renale normale a 19,9 \pm 1,1, 25,0 \pm 5,7 e 34,0 \pm 2,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, rispettivamente, in pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave.

In pazienti con insufficienza renale terminale (ESRD) in emodialisi, circa il 30% della dose di emtricitabina è stata recuperata nel dializzato nell'arco di un periodo di dialisi di 3 ore che era stato iniziato entro 1,5 ora dall'assunzione di emtricitabina (flusso ematico di 400 mL/min e flusso del dializzato di circa 600 mL/min).

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 era simile a quella dei soggetti sani e dei soggetti infetti da HIV.

Età

Non sono disponibili dati di farmacocinetica negli anziani di età superiore a 65 anni.

Sesso

Sebbene la C_{max} e la C_{min} media erano approssimativamente più alte del 20% e l'AUC media era più alta del 16% nelle femmine in comparazione ai maschi, questa differenza non è stata considerata clinicamente significativa.

Etnicità

Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative all'etnicità.

Popolazione pediatrica

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.

L'AUC media osservata in 77 neonati, bambini e adolescenti che ricevevano 6 mg/kg di emtricitabina una volta al giorno come soluzione orale o 200 mg di emtricitabina come capsule rigide una volta al giorno, era comparabile all'AUC media di 10,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ osservata in 20 adulti che assumevano 200 mg come capsula rigida una volta al giorno.

In uno studio, non comparativo in aperto, sono stati ottenuti dati di farmacocinetica da 20 neonati, nati da madri infette da HIV, che avevano ricevuto due trattamenti per 4 giorni di soluzione orale di emtricitabina tra la prima settimana di vita e i 3 mesi di età alla dose di 3 mg/kg al giorno. Questa dose è la metà di quella approvata per neonati dell'età di 4 mesi ed oltre (6 mg/kg). La clearance apparente

relativa al corpo completo allo steady state (Cl/F) è aumentata con l'età per il periodo di 3 mesi con una corrispondente diminuzione nella AUC. L'esposizione plasmatica di emtricitabina (AUC) in neonati fino a 3 mesi di età che hanno ricevuto 3 mg/kg di emtricitabina una volta al giorno è stata simile a quella osservata utilizzando dosi di 6 mg/kg in adulti infetti da HIV e in bambini dell'età di 4 mesi e oltre.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Aroma di zucchero filato
Disodio edetato
Acido cloridrico
Paraidrossibenzoato di metile (E218)
Glicole propilenico
Paraidrossibenzoato di propile (E216)
Sodio idrossido
Sodio fosfato monobasico idrato
Giallo arancio (E110)
Acqua depurata
Xilitolo (E967)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo l'apertura: 45 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Dopo l'apertura: non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilenterefalato (PET) color ambra, con chiusura a prova di bambino. La confezione contiene anche un bicchiere dosatore in propilene da 30 mL con livelli da 1,0 mL. Il flacone contiene 170 mL di soluzione orale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

I pazienti devono essere istruiti che qualsiasi soluzione lasciata nel flacone per 45 giorni dopo l'apertura dovrebbe essere smaltita in conformità alla normativa locale vigente o restituita alla farmacia.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/03/261/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 ottobre 2003
Data del ultimo rinnovo più recente: 22 settembre 2008

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

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto ad informare la Commissione Europea in merito ai propri programmi di immissione in commercio del medicinale autorizzato mediante la presente decisione.

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

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

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP concordato 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).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.