

Emtriva J05AF09

200 mg

capsule rigide, emtricitabina

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emtriva 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di emtricitabina.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Ogni capsula ha un corpo bianco opaco con una testa azzurra opaca. 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 per il trattamento di adulti e bambini infetti da HIV-1 in combinazione con altri agenti antiretrovirali.

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 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.

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.

Bambini e adolescenti fino a 18 anni di età: La dose raccomandata di Emtriva per i bambini e gli adolescenti 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 sulla sicurezza e l'efficacia di emtricitabina in neonati di età inferiore a 4 mesi.

Emtriva è disponibile come soluzione orale 10 mg/ml per l'uso in bambini di età superiore ai 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 per 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 deve fornire livelli plasmatici simili a quelli osservati dopo la somministrazione di una capsula rigida da 200 mg di emtricitabina (vedere 5.2).

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 risultava significativamente aumentata in pazienti con insufficienza renale (vedere 5.2). Pertanto si richiede un adeguamento della dose o dell'intervallo di somministrazione in tutti i pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/min (vedere 4.4).

La tabella 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 queste direttive per l'adeguamento dell'intervallo di somministrazione 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 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.

	Clearance della creatinina (CL _{cr}) (ml/min)			
	≥ 50	30-49	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 48 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 sono stati studiati 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.

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

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 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a emtricitabina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune 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.

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.

I pazienti devono essere informati che non è stato dimostrato che le terapie antiretrovirali, inclusa emtricitabina, prevengano il rischio di trasmissione dell'HIV attraverso il contatto sessuale o la contaminazione del sangue. Occorre continuare ad usare le opportune precauzioni. I pazienti devono inoltre essere informati che emtricitabina non è una cura per l'infezione da 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 moderata o grave (clearance della creatinina < 50 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 < 50 ml/min. La sicurezza e l'efficacia delle raccomandazioni sull'adeguamento dell'intervallo di dosaggio descritte nella sezione 4.2 sono basate su dati di farmacocinetica ottenuti in uno studio a somministrazione singola e da modelli e non sono stati valutati clinicamente. Pertanto, la risposta clinica al trattamento e la funzionalità renale devono essere accuratamente monitorate nei pazienti trattati con emtricitabina a intervalli prolungati (vedere 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 4.5).

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

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

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

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

Lipodistrofia: Nei pazienti affetti da HIV, la terapia antiretrovirale in combinazione è stata associata a una redistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia). Le conseguenze a lungo termine di questi eventi non sono al momento note. Le conoscenze sul meccanismo sono incomplete. È stata ipotizzata una relazione tra lipomatosi viscerale e inibitori della proteasi, e tra lipatrofia e inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa. Un maggiore rischio di lipodistrofia è stato associato a fattori individuali, quali età più avanzata, e a fattori collegati al farmaco, quale maggiore durata del trattamento antiretrovirale e disturbi metabolici associati. L'esame clinico deve prevedere una valutazione dei segnali fisici di redistribuzione del grasso. Occorre tenere in considerazione la misurazione dei lipidi serici a digiuno e della glicemia. I disturbi lipidici devono essere trattati in modo clinicamente appropriato.

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 combinazione e devono essere tenuti sotto osservazione, secondo la comune pratica clinica. I pazienti con epatite B o C cronica sottoposti a trattamento con terapia antiretrovirale di combinazione 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 virus dell'epatite B (HBV): Emtricitabina è attiva *in vitro* contro HBV ed è attualmente in valutazione l'efficacia clinica in pazienti con infezione cronica da HBV. Attualmente 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.

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) serico, in aggiunta a una ricomparsa dell'HBV DNA.

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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 di interazioni mediate da CYP450 tra emtricitabina e altri medicinali è basso.

Non esistono interazioni clinicamente significative quando emtricitabina è somministrata congiuntamente a 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 o zalcitabina per il trattamento dell'infezione da HIV.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non è stata stabilita la sicurezza di emtricitabina durante la gravidanza.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di emtricitabina su gravidanza, sviluppo fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere 5.3).

Emtricitabina deve essere usata in gravidanza solo se necessario.

Dato che si ignorano i rischi potenziali per i feti umani, l'uso di emtricitabina in donne in età fertile deve essere accompagnato dall'uso di un contraccettivo efficace.

Non è noto se emtricitabina sia escreta nel latte materno.

Si raccomanda alle donne infette da HIV di non allattare i propri figli in nessuna circostanza, per evitare la trasmissione dell'HIV.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di emtricitabina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che durante il trattamento con emtricitabina sono state segnalate vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

La valutazione delle reazioni avverse si basa sui dati provenienti da tre studi su pazienti adulti (n=1479) e da due studi pediatrici (n=114). Negli studi su pazienti adulti, a 1039 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. Negli studi pediatrici, i pazienti mai sottoposti a trattamento (n=83) e i pazienti con precedente esperienza di trattamento (n=31), di età compresa tra 4 mesi e 18 anni, sono stati trattati con emtricitabina in combinazione con altri agenti antiretrovirali.

Le reazioni avverse con sospetta (almeno possibile) relazione con il trattamento sono elencate di seguito, per classificazione degli organi umani e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comuni (> 1/10) o comuni (> 1/100, < 1/10).

Disturbi del sangue e del sistema linfatico
Comuni: neutropenia, anemia

Disordini del metabolismo e della nutrizione:
Comuni: ipertrigliceridemia, iperglicemia

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

Disturbi del sistema nervoso:
Molto comuni: cefalea
Comuni: vertigini, astenia, insonnia, incubi

Disturbi dell'apparato gastrointestinale:

Molto comuni: diarrea, nausea

Comuni: vomito, dispepsia, dolori addominali, elevata lipasi serica, elevata amilasi inclusa elevata amilasi pancreatica

Disturbi epatobiliari:

Comuni: elevata aspartato aminotrasferasi serica (AST) e/o elevata alanina aminotrasferasi (ALT), iperbilirubinemia

Cute e annessi:

Comuni: rash, prurito, rash maculopapuloso, orticaria, rash vescicoloboloso, rash pustoloso e reazione allergica, alterazione del colore cutaneo (iperpigmentazioni)

Disturbi muscoloscheletrici, del tessuto connettivo e del tessuto osseo:

Molto comune: elevata creatininchinasi

Disturbi generali e alterazioni del sito di somministrazione:

Comuni: dolore

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.

La terapia antiretrovirale di combinazione è stata associata ad anomalie metaboliche, quali ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, insulino-resistenza, iperglicemia e iperlactatemia (vedere 4.4).

La terapia antiretrovirale di combinazione è stata associata a ridistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia) nei pazienti affetti da HIV, inclusa la perdita di grasso sottocutaneo periferico e facciale, aumento del grasso intraddominale e viscerale, ipertrofia mammaria e accumulo di grasso dorsocervicale (gobba di bufalo) (vedere 4.4).

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

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione fino a 1200 mg di emtricitabina è stata associata alle reazioni avverse sopra elencate (vedere 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: Antivirale per uso sistemico: inibitori nucleosidici e nucleotidici della transcriptasi inversa, codice ATC: J05AF09.

Meccanismo d'azione: Emtricitabina è un analogo sintetico nucleosidico della citosina, con attività specifica nei confronti del virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1 e HIV-2) e del virus dell'epatite B (HBV).

Emtricitabina è fosforilata dagli enzimi cellulari per formare emtricitabina 5'-trifosfato, che inibisce competitivamente la transcriptasi 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, analoghi nucleosidici, nucleotidici e non-nucleosidici inibitori della transcriptasi 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 concentrazione di inibizione al 50% (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 transcriptasi 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 transcriptasi inversa (NRTI) (zidovudina, stavudina, tenofovir, abacavir, didanosina e zalcitabina), a tutti gli inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI) e a tutti gli inibitori della proteasi (PI). I virus resistenti alla zidovudina, zalcitabina, didanosina e agli NNRTI sono rimasti sensibili all'emtricitabina (IC₅₀=da 0,002 $\mu\text{mol/l}$ a 0,08 $\mu\text{mol/l}$).

Esperienza clinica: Emtricitabina in combinazione con altri agenti antiretrovirali, inclusi gli analoghi nucleosidici, gli analoghi non nucleosidici e gli inibitori della proteasi, 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. Non vi sono esperienze cliniche dell'uso di emtricitabina in neonati di età inferiore a 4 mesi.

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 in 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.

In trentuno neonati e bambini con esperienza di trattamento virologicamente stabili e 83 neonati e bambini senza esperienza di precedenti trattamenti con *range* di età da 4 mesi a 18 anni, è stata raggiunta o mantenuta una completa soppressione dell'HIV-1 RNA plasmatico per 24 settimane nella maggior parte dei pazienti (l'89% ha raggiunto \leq 400 copie/ml e il 70% ha raggiunto \leq 50 copie/ml).

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 come 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 definitivo 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 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 3'-solfossido diastereomeri (circa 9% della dose) e 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 cellule mononucleate del sangue periferico (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 insufficienza; 30-49 ml/min come moderata insufficienza; < 30 ml/min come grave insufficienza; < 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 insufficienza 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, sesso ed etnicità: In generale, la farmacocinetica dell'emtricitabina nei neonati e nei bambini (di età compresa tra 4 mesi e 18 anni) è simile a quella osservata negli adulti.

L'AUC media osservata in 36 neonati e bambini (con età da 4 mesi a 12 anni) che ricevevano 6 mg/kg di emtricitabina una volta al giorno come soluzione orale e in 12 adolescenti (con età da 13 a 18 anni) che ricevevano 200 mg di emtricitabina come capsule rigide una volta al giorno è stata rispettivamente di 9,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e 10,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Questa è 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.

Non sono disponibili dati di farmacocinetica negli anziani.

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. Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative alla razza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, tossicità riproduttiva.

Emtricitabina non ha dimostrato alcun potenziale carcinogenico in studi a lungo termine di carcinogenicità in topi e ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule:
Cellulosa, microcristallina (E460)
Crospovidone
Magnesio stearato (E572)
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

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone bianco in polietilene ad alta densità (HDPE) dotato di chiusura a prova di bambino, 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 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB1 6GT
Regno Unito

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

24 ottobre 2003

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

3 marzo 2005