

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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 sieriche 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 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 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 ore 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 ore 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 polietilentereftalato (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.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

ETICHETTATURA FLACONE E SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emtriva 200 mg capsule rigide
emtricitabina

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

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di emtricitabina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 capsule rigide.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/03/261/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Emtriva [solo sull'imballaggio esterno]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

ETICHETTATURA SCATOLA BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emtriva 200 mg capsule rigide
emtricitabina

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

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di emtricitabina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 capsule rigide.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/03/261/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Emtriva [solo sull'imballaggio esterno]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emtriva 200 mg capsule rigide
emtricitabina

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

Gilead Sciences Ireland UC

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

ETICHETTATURA FLACONE E SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Emtriva 10 mg/mL soluzione orale
emtricitabina

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

Ogni mL contiene 10 mg di emtricitabina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene E110, E216, E218, sodio e propilene glicole, leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

170 mL di soluzione orale.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo l'apertura: la soluzione deve essere utilizzata entro 45 giorni. Si consiglia di annotare la data di estrazione dal frigorifero sulla confezione.

Data di apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

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

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/03/261/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Emtriva [solo sull'imballaggio esterno]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Emtriva 200 mg capsule rigide emtricitabina

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Emtriva e a cosa serve

Emtriva è un trattamento per l'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) negli adulti e nei bambini e nei neonati di età pari o superiore a 4 mesi. Emtriva 200 mg capsule rigide è **utilizzabile solo per pazienti che pesano almeno 33 kg**. Emtriva soluzione orale è disponibile per le persone che hanno difficoltà a deglutire Emtriva in capsule rigide.

Emtriva contiene il principio attivo, *emtricitabina*. Questo principio attivo è un medicinale *antiretrovirale* che viene usato per il trattamento dell'infezione da HIV. Emtricitabina è un *inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa, NRTI*, il quale agisce interferendo con la normale attività di un enzima (trascrittasi inversa) che è essenziale perché il virus HIV possa riprodursi. Emtriva può abbassare la quantità di HIV nel sangue (carica virale). Esso può anche aiutare ad aumentare il numero delle cellule T chiamate cellule CD4. Emtriva deve essere sempre usato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV.

Questo medicinale non è una cura per l'infezione da HIV. Durante l'assunzione di Emtriva, potrebbe sviluppare comunque infezioni o altre patologie associate all'infezione da HIV.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Emtriva

Non prenda Emtriva

- **Se è allergico** a emtricitabina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

→ **Se questa condizione può essere applicata a lei, informi il medico immediatamente.**

Avvertenze e precauzioni

- **Informi il medico se ha avuto malattie renali**, o se le analisi hanno mostrato problemi ai reni. Prima di iniziare il trattamento, il medico può prescriverle degli esami del sangue atti a valutare la corretta funzione renale e le potrebbe consigliare di prendere le capsule meno frequentemente

o prescriverle Emtriva in soluzione orale. Il medico può anche prescriverle degli esami del sangue durante il trattamento per monitorare i reni.

- **Informi il medico se ha più di 65 anni.** Emtriva non è stato studiato in pazienti con età superiore a 65 anni. Se lei ha più di questa età e le è stato prescritto Emtriva, il medico la monitorerà attentamente.
- **Informi il medico se ha avuto in passato problemi al fegato, inclusa epatite.** I pazienti con problemi al fegato, inclusa l'epatite B o C cronica, trattati con antiretrovirali, hanno un più alto rischio di complicazioni al fegato gravi e potenzialmente fatali. Se è affetto da epatite B, il medico valuterà attentamente il migliore regime terapeutico per lei. Se ha avuto malattie del fegato o epatite cronica B, il medico potrebbe richiedere esami del sangue per monitorare accuratamente la funzionalità del suo fegato.
- **Stia attento alle infezioni.** Se è affetto da patologia HIV in fase avanzata (AIDS) e presenta un'altra infezione, può sviluppare infiammazione o un peggioramento dei sintomi di una infezione quando inizia il trattamento con Emtriva. Questi sintomi possono indicare che il sistema immunitario del suo corpo sta combattendo l'infezione. Se nota segni di infiammazione o infezione dopo aver iniziato l'assunzione di Emtriva, **informi subito il medico.**

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

- **Problemi dell'osso.** Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di combinazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

Bambini e adolescenti

Non dia Emtriva a bambini di età inferiore a 4 mesi.

Altri medicinali e Emtriva

Non deve assumere Emtriva se sta già prendendo altri medicinali che contengono emtricitabina o lamivudina, impiegati anche nel trattamento dell'infezione da HIV, salvo indicazione contraria del medico.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non sospenda il trattamento senza contattare il medico.

Gravidanza e allattamento

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

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

Non allatti se sta assumendo Emtriva. La ragione è che il principio attivo di questo medicinale viene escreto nel latte umano materno.

L'allattamento non è raccomandato per le donne sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno.

Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno **deve parlarne con il medico il prima possibile.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Emtriva può causare capogiri. Se compaiono capogiri durante l'assunzione di Emtriva, **non guidi** e non usi strumenti o macchinari.

3. Come prendere Emtriva

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

La dose raccomandata è:

- **Adulti: una capsula rigida da 200 mg al giorno con o senza cibo.** Ingoi la capsula rigida con un bicchiere d'acqua.
- **Bambini e adolescenti fino a 18 anni** che pesano almeno 33 kg e in grado di ingoiare capsule rigide: una capsula da 200 mg una volta al giorno, con o senza cibo.

Per neonati da 4 mesi, bambini e pazienti che non sono in grado di ingoiare capsule rigide e pazienti con problemi renali, Emtriva è disponibile in forma liquida (come soluzione orale). Informi il medico se ha difficoltà nell'ingoiare le capsule.

- **Prenda sempre la dose raccomandata dal medico.** Questo è per essere sicuro che i suoi medicinali siano completamente efficaci e per ridurre il rischio di sviluppare resistenza al trattamento. Non cambi la dose a meno che non sia il medico a dirglielo.
- **Se lei ha problemi ai reni,** il medico può prescriverle di prendere Emtriva meno frequentemente.
- **Il medico le prescriverà Emtriva con altri medicinali antiretrovirali.** Consulti il foglio illustrativo degli altri antiretrovirali come guida sull'assunzione di questi medicinali.

Se prende più Emtriva di quanto deve

Se accidentalmente prende troppe compresse di Emtriva capsule rigide, contatti il medico o il più vicino centro di emergenza. Porti con sé la scatola in modo da poter descrivere facilmente cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Emtriva

È importante che non si dimentichi alcuna dose di Emtriva.

Se dimentica una dose di Emtriva entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, la prenda il prima possibile e, quindi, prenda la dose successiva all'ora prevista.

Se è quasi ora (meno di 12 ore) per la dose successiva, non prenda la dose dimenticata. Attenda e prenda la dose successiva regolarmente. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della capsula rigida.

Se ha il vomito

Prenda un'altra capsula **se è trascorso meno di un'ora dall'assunzione di Emtriva**. Non deve prendere un'altra capsula se ha vomitato più di un'ora dopo aver preso Emtriva.

Se interrompe il trattamento con Emtriva

- **Non interrompa il trattamento di Emtriva senza aver consultato il medico.** L'interruzione di Emtriva può ridurre l'efficacia della terapia anti-HIV prescritta dal medico. Parli con il medico prima di interrompere il trattamento, in particolar modo se ha riscontrato un effetto indesiderato o se ha un'altra malattia. Contatti nuovamente il medico prima di ricominciare ad assumere le capsule di Emtriva.
- **Se lei ha un'infezione sia da HIV che da epatite B**, è particolarmente importante non interrompere il trattamento con Emtriva senza aver contattato prima il medico. Alcuni pazienti hanno riscontrato un peggioramento della loro epatite, come indicato dai sintomi o dalle analisi del sangue dopo aver interrotto Emtriva. Può essere necessario ripetere le analisi del sangue per diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. In alcuni pazienti con malattia avanzata del fegato o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto può portare ad un peggioramento dell'epatite.

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

Contatti il medico per qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati più frequenti

I seguenti effetti indesiderati sono **molto comuni** (si verificano in almeno 10 pazienti ogni 100 pazienti):

- mal di testa, diarrea, mal di stomaco (*nausea*)
- dolore muscolare e debolezza (se i livelli di creatinasi nel sangue sono aumentati)

Altri possibili effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono **comuni** (si verificano al massimo in 10 pazienti ogni 100 pazienti):

- capogiri, debolezza, difficoltà nel dormire, incubi

- senso di nausea (*vomito*), problemi digestivi con conseguente malessere gastrointestinale dopo i pasti, mal di stomaco
- rash (incluse macchie rosse o pustole talvolta con vesciche e rigonfiamento della pelle), che può essere una reazione allergica, bruciore, cambiamento del colore della pelle con chiazze scure della pelle
- dolore

Le analisi possono anche mostrare:

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

I seguenti effetti indesiderati sono **non comuni** (si verificano al massimo in 1 paziente ogni 100 pazienti):

- anemia (bassa conta di globuli rossi)
- gonfiore del viso, labbra, lingua o gola

Altri possibili effetti indesiderati

Nei bambini trattati con emtricitabina, si sono verificati molto comunemente casi di **alterazioni del colorito della pelle**, incluse chiazze scure e comunemente di **anemia** (bassa conta di globuli rossi). In caso di ridotta produzione di globuli rossi, un bambino può manifestare sintomi quali stanchezza o affanno.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Emtriva

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone, sul blister e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Emtriva

- **Il principio attivo è emtricitabina.** Ogni capsula rigida di Emtriva contiene 200 mg di emtricitabina.

- **Gli altri componenti sono:**

Contenuto della capsula: cellulosa microcristallina (E460), crospovidone, magnesio stearato (E572), povidone (E1201)

Involucro della capsula: gelatina, indigotina (E132), titanio biossido (E171)

Inchiostro per la stampa contenente: ossido di ferro nero (E172), gomma lacca (E904)

Descrizione dell'aspetto di Emtriva e contenuto della confezione

Le capsule rigide di Emtriva hanno 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. Emtriva è fornito in flaconi o blister contenenti 30 capsule.

Emtriva è anche disponibile come soluzione orale per l'impiego nei bambini e nei neonati di età pari o superiore a 4 mesi, pazienti che hanno difficoltà nel deglutire e pazienti con problemi renali. Esiste un foglio illustrativo separato per la soluzione orale di Emtriva 10 mg/mL.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato .

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Emtriva 10 mg/mL soluzione orale emtricitabina

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Emtriva e a cosa serve

Emtriva è un trattamento per l'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) negli adulti e nei bambini e nei neonati di età pari o superiore a 4 mesi. Emtriva soluzione orale è particolarmente indicato per le persone che hanno difficoltà a deglutire Emtriva in capsule rigide.

Emtriva contiene il principio attivo, *emtricitabina*. Questo principio attivo è un medicinale *antiretrovirale* che viene usato per il trattamento dell'infezione da HIV. Emtricitabina è un *inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa, NRTI*, il quale agisce interferendo con la normale attività di un enzima (trascrittasi inversa) che è essenziale perché il virus HIV possa riprodursi. Emtriva può abbassare la quantità di HIV nel sangue (carica virale). Esso può anche aiutare ad aumentare il numero delle cellule T chiamate cellule CD4. Emtriva deve essere sempre usato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV.

Questo medicinale non è una cura per l'infezione da HIV. Durante l'assunzione di Emtriva, potrebbe sviluppare comunque infezioni o altre patologie associate all'infezione da HIV.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Emtriva

Non prenda Emtriva

- **Se è allergico** a emtricitabina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

→ **Se questa condizione può essere applicata a lei, informi il medico immediatamente.**

Avvertenze e precauzioni

- **Informi il medico se ha avuto malattie renali**, o se le analisi hanno mostrato problemi ai reni. Prima di iniziare il trattamento, il medico può prescriverle degli esami del sangue atti a valutare la corretta funzione renale e le potrebbe consigliare di prendere una dose ridotta della soluzione

orale o prescrivere Emtriva capsule rigide. Il medico può anche prescrivere degli esami del sangue durante il trattamento per monitorare i reni.

- **Informi il medico se ha più di 65 anni.** Emtriva non è stato studiato in pazienti con età superiore a 65 anni. Se lei ha più di questa età e le è stato prescritto Emtriva, il medico la monitorerà attentamente.
- **Informi il medico se ha avuto in passato problemi al fegato, inclusa epatite.** I pazienti con problemi al fegato, inclusa l'epatite B o C cronica, trattati con antiretrovirali, hanno un più alto rischio di complicazioni al fegato gravi e potenzialmente fatali. Se è affetto da epatite B, il medico valuterà attentamente il migliore regime terapeutico per lei. Se ha avuto malattie del fegato o epatite cronica B, il medico potrebbe richiedere esami del sangue per monitorare accuratamente la funzionalità del suo fegato.
- **Stia attento alle infezioni.** Se è affetto da patologia HIV in fase avanzata (AIDS) e presenta un'altra infezione, può sviluppare infiammazione o un peggioramento dei sintomi di una infezione quando inizia il trattamento con Emtriva. Questi sintomi possono indicare che il sistema immunitario del suo corpo sta combattendo l'infezione. Se nota segni di infiammazione o infezione dopo aver iniziato l'assunzione di Emtriva, **informi subito il medico.**

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

- **Problemi dell'osso.** Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di combinazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

Bambini e adolescenti

Non dia Emtriva a bambini di età inferiore a 4 mesi.

Altri medicinali e Emtriva

Non deve assumere Emtriva se sta già prendendo altri medicinali che contengono emtricitabina o lamivudina, impiegati anche nel trattamento dell'infezione da HIV, salvo indicazione contraria del medico.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non sospenda il trattamento senza contattare il medico.

Gravidanza e allattamento

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

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

Non allatti se sta assumendo Emtriva. La ragione è che il principio attivo di questo medicinale viene escreto nel latte umano materno.

L'allattamento non è raccomandato per le donne sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno.

Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno **deve parlarne con il medico il prima possibile.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Emtriva può causare capogiri. Se compaiono capogiri durante l'assunzione di Emtriva, **non guidi** e non usi strumenti o macchinari.

Emtriva soluzione orale contiene:

Giallo arancio (E110) può causare reazioni di tipo allergico. Il paraidrossibenzoato di metile (E218) e il paraidrossibenzoato di propile (E216) possono causare reazioni allergiche (possibilmente ritardate). Questo medicinale contiene 38 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per 24 mL. Questo equivale all'1,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto. Questo medicinale contiene anche 480 mg di propilene glicole per 24 mL (dose singola massima) equivalente a un massimo di 12 mg/kg al giorno.

3. Come prendere Emtriva

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

La dose raccomandata è:

- **Adulti:** Il medico le indicherà la corretta quantità di Emtriva soluzione orale che deve prendere. Emtriva soluzione orale può essere assunta con o senza cibo.
- **Neonati, bambini e adolescenti che pesano 40 kg o meno** la dose di Emtriva 10 mg/mL soluzione orale viene calcolata in base al suo peso corporeo. Esempi di peso e le corrispondenti dosi e volumi di soluzione orale che devono essere presi ogni giorno sono descritti nella seguente tabella:

Peso (kg)	Al Giorno	
	Dose di emtricitabina (mg)	Quantità di soluzione orale 10 mg/mL (mL) da assumere
5 kg	30 mg	3 mL
10 kg	60 mg	6 mL
15 kg	90 mg	9 mL
20 kg	120 mg	12 mL
25 kg	150 mg	15 mL
30 kg	180 mg	18 mL
35 kg	210 mg	21 mL
40 kg	240 mg	24 mL

Deve essere sicuro di avere capito come misurare e dare la corretta quantità di soluzione orale secondo il peso della persona che deve essere trattata. Usi il bicchiere dosatore inserito nella scatola per misurare la dose corretta. Il bicchiere ha delle linee che indicano ogni mL di soluzione.

Se non è sicuro di quanto Emtriva deve prendere chiedi al medico o al farmacista.

- **Prenda sempre la dose raccomandata dal medico.** Questo è per essere sicuro che i suoi medicinali siano completamente efficaci e per ridurre il rischio di sviluppare resistenza al trattamento. Non cambi la dose a meno che non sia il medico a dirglielo.
- **Se lei ha problemi ai reni,** il medico può prescriverle di prendere Emtriva meno frequentemente.
- **Il medico le prescriverà Emtriva con altri medicinali antiretrovirali.** Consulto il foglio illustrativo degli altri antiretrovirali come guida sull'assunzione di questi medicinali.

Emtriva è anche disponibile come capsule rigide. Queste sono solo utilizzabili per pazienti che pesano almeno 33 kg e possono ingoiare capsule rigide. I livelli nel sangue dopo aver preso una capsula rigida da 200 mg di Emtriva sono simili a quelli ottenuti dopo aver preso 24 mL della soluzione orale. Informi il medico, se vuole passare dal prendere Emtriva in soluzione orale a Emtriva in capsule rigide.

Se prende più Emtriva di quanto deve

Se accidentalmente prende troppo Emtriva soluzione orale, contatti il medico o il più vicino centro di emergenza. Porti con sé il flacone di soluzione orale in modo da poter descrivere facilmente cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Emtriva

È importante che non si dimentichi alcuna dose di Emtriva.

Se dimentica una dose di Emtriva entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, la prenda il prima possibile e, quindi, prenda la dose successiva all'ora prevista.

Se è quasi ora (meno di 12 ore) per la dose successiva, non prenda la dose dimenticata. Attenda e prenda la dose successiva regolarmente. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha il vomito

Prenda un'altra dose **se è trascorso meno di un'ora dall'assunzione di Emtriva.** Non deve prendere un'altra dose se ha vomitato più di un'ora dopo aver preso Emtriva.

Se interrompe il trattamento con Emtriva

- **Non interrompa il trattamento di Emtriva senza aver consultato il medico.** L'interruzione di Emtriva può ridurre l'efficacia della terapia anti-HIV prescritta dal medico. Parli con il medico prima di interrompere il trattamento, in particolar modo se ha riscontrato un effetto indesiderato o se ha un'altra malattia. Contatti nuovamente il medico prima di ricominciare ad assumere Emtriva soluzione orale.
- **Se lei ha un'infezione sia da HIV che da epatite B,** è particolarmente importante non interrompere il trattamento con Emtriva senza aver contattato prima il medico. Alcuni pazienti hanno riscontrato un peggioramento della loro epatite, come indicato dai sintomi o dalle analisi del sangue dopo aver interrotto Emtriva. Può essere necessario ripetere le analisi del sangue per diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. In alcuni pazienti con malattia avanzata del

fegato o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto può portare ad un peggioramento dell'epatite.

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

Contatti il medico per qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati più frequenti

I seguenti effetti indesiderati sono **molto comuni** (si verificano in almeno 10 pazienti ogni 100 pazienti):

- mal di testa, diarrea, mal di stomaco (*nausea*)
- dolore muscolare e debolezza (se i livelli di creatinina nel sangue sono aumentati)

Altri possibili effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono **comuni** (si verificano al massimo in 10 pazienti ogni 100 pazienti):

- capogiri, debolezza, difficoltà nel dormire, incubi
- senso di nausea (*vomito*), problemi digestivi con conseguente malessere gastrointestinale dopo i pasti, mal di stomaco
- rash (incluse macchie rosse o pustole talvolta con vesciche e rigonfiamento della pelle), che può essere una reazione allergica, bruciore, cambiamento del colore della pelle con chiazze scure della pelle
- dolore

Le analisi possono anche mostrare:

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

I seguenti effetti indesiderati sono **non comuni** (si verificano al massimo in 1 paziente ogni 100 pazienti):

- anemia (bassa conta di globuli rossi)
- gonfiore del viso, labbra, lingua o gola

Altri possibili effetti indesiderati

Nei bambini trattati con emtricitabina, si sono verificati molto comunemente casi di **alterazioni del colorito della pelle**, incluse chiazze scure e comunemente di **anemia** (bassa conta di globuli rossi). In caso di ridotta produzione di globuli rossi, un bambino può manifestare sintomi quali stanchezza o affanno.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Emtriva

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C) fino all'apertura.

Dopo l'apertura del flacone, non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Il contenuto del flacone deve essere utilizzato entro 45 giorni dall'apertura. Si consiglia di annotare la data di estrazione dal frigorifero sulla confezione.

Se è rimasta della soluzione nel flacone dopo 45 giorni, questa deve essere smaltita in conformità alla normativa locale vigente o riportata in farmacia.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Emtriva

- **Il principio attivo è emtricitabina.** Ogni mL di Emtriva soluzione orale contiene 10 mg di emtricitabina (10 mg/mL).
- **Gli altri componenti sono:** 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).

Descrizione dell'aspetto di Emtriva e contenuto della confezione

Emtriva soluzione orale è una soluzione chiara di colore arancione-arancione scuro che viene fornita in flaconi contenenti 170 mL con un bicchiere dosatore.

Emtriva è anche disponibile come capsule rigide. Queste sono utilizzabili solo da pazienti che pesano almeno 33 kg e possono inghiottire capsule rigide. Esiste un Foglio Illustrativo separato per Emtriva 200 mg capsule rigide.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato .

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