

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Emtriva 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 200 mg d'emtricitabine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

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

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

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

Populations particulières

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mode d'administration

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

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

Administration concomitante d'autres médicaments

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

Infections opportunistes

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

Fonction rénale

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

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

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au

contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le suivi des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

Fonction hépatique

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

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

Patients co-infectés par le VHB

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

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

Atteinte mitochondriale à la suite d'une exposition *in utero*

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

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des

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

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

Ostéonécrose

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

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

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

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables à partir des données d'études cliniques est basée sur l'expérience acquise au cours de trois études chez l'adulte (n = 1 479) et de trois études pédiatriques (n = 169). Dans les études menées chez l'adulte, 1 039 patients naïfs de traitement antirétroviral et 440 patients prétraités ont reçu l'emtricitabine (n = 814) ou un médicament de comparaison (n = 665) pendant 48 semaines en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

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

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

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

¹ Voir rubrique 4.8, *Description de certains effets indésirables particuliers* pour plus de précisions.

² L'anémie était fréquente et la dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) était très fréquente lorsque l'emtricitabine était administrée à des patients pédiatriques (voir rubrique 4.8, *Population pédiatrique*).

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

Description de certains effets indésirables particuliers

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

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

Autre(s) population(s) particulière(s)

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

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

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

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

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

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

Activité antivirale in vitro : la concentration inhibitrice 50% (CI₅₀) de l'emtricitabine vis-à-vis d'isolats expérimentaux et cliniques du VIH-1 a été comprise entre 0,0013 $\mu\text{mol/l}$ et 0,5 $\mu\text{mol/l}$. Dans les études ayant associé l'emtricitabine et des inhibiteurs de protéase (IP), des inhibiteurs nucléosidiques, nucléotidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH, des effets additifs à synergiques ont été observés. La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'être humain.

Vis-à-vis de souches expérimentales du VHB, la CI₅₀ de l'emtricitabine a été comprise entre 0,01 $\mu\text{mol/l}$ et 0,04 $\mu\text{mol/l}$.

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

Les virus résistants à l'emtricitabine ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité aux autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (zidovudine, stavudine, ténofovir, abacavir et didanosine), à tous les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et à tous IP. Les virus résistants à la zidovudine, à la didanosine et aux INNTI ont conservé leur sensibilité à l'emtricitabine (CI₅₀ = 0,002 à 0,08 $\mu\text{mol/l}$).

Efficacité et sécurité cliniques

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

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

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

Population pédiatrique

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

Dans une étude pilote chez l'enfant et une étude de bioéquivalence chez l'adulte, on a observé que la biodisponibilité d'Emtriva 10 mg/mL solution buvable représentait environ 80% de celle d'Emtriva 200 mg gélules. La raison de cette différence de biodisponibilité entre ces formulations n'est pas connue. Compte tenu de cette différence de biodisponibilité, 240 mg d'emtricitabine administrés sous forme de solution buvable permettraient d'obtenir des concentrations plasmatiques similaires à celles observées après administration d'une gélule de 200 mg. C'est pourquoi les enfants qui pèsent au moins 33 kg peuvent prendre soit une gélule à 200 mg par jour, soit la solution buvable jusqu'à une dose maximale de 240 mg (24 mL), une fois par jour.

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

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

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

Elimination

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

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'emtricitabine est proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses 25-200 mg après administration unique ou répétée.

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

Adulte insuffisant rénal

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

L'exposition systémique à l'emtricitabine (moyenne \pm écart type) est passée de $11,8 \pm 2,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ chez les sujets à fonction rénale normale à $19,9 \pm 1,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $25,0 \pm 5,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ et $34,0 \pm 2,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ chez les patients atteints d'insuffisance rénale respectivement légère, modérée et sévère.

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

Insuffisance hépatique

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

Age

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

Sexe

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

Origine ethnique

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

Population pédiatrique

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Crospovidone

Stéarate de magnésium (E572)

Cellulose microcristalline (E460)

Povidone (E1201)

Enveloppe de la gélule

Gélatine

Indigotine (E132)

Dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression contenant

Oxyde de fer noir (E172)

Gomme laque (E904)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Flacon

4 ans

Plaquette

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

Présentation : 30 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/03/261/001

EU/1/03/261/002

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

Date de première autorisation : 24 octobre 2003

Date de dernier renouvellement : 22 septembre 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Emtriva 10 mg/mL solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution buvable contient 10 mg d'emtricitabine.

Excipients à effet notoire

Chaque dose (24 mL) contient 36 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), 3,6 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E 216), 1,2 mg de jaune orangé S (E 110) et 38 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

La solution limpide est de couleur orange à orange foncé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Emtriva 10 mg/mL solution buvable peut être prise avec ou sans nourriture. Un godet doseur est fourni (voir rubrique 6.5).

Adultes : La dose recommandée d'Emtriva 10 mg/mL solution buvable est de 240 mg (24 mL) une fois par jour.

Si un patient oublie de prendre une dose d'Emtriva et s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Emtriva dès que possible, avec ou sans nourriture, et poursuivre le

traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose d'Emtriva et s'en aperçoit plus de 12 heures après, et que l'heure de la dose suivante est proche, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

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

Emtriva 200 mg gélules est disponible pour les adultes, les adolescents et les enfants pesant au moins 33 kg et pouvant avaler des gélules. Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'Emtriva 200 mg gélules. En raison d'une différence de biodisponibilité de l'emtricitabine entre les présentations gélule et solution, une concentration plasmatique similaire à celle observée après administration d'une gélule à 200 mg d'emtricitabine peut être atteinte avec 240 mg d'emtricitabine administrés sous forme de solution buvable (24 mL) (voir rubrique 5.2).

Populations particulières

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

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

Le Tableau 1 ci-dessous précise la dose quotidienne d'Emtriva 10 mg/mL solution buvable en fonction du degré d'insuffisance rénale. La tolérance et l'efficacité de ces doses n'ayant pas été cliniquement évaluées, la réponse clinique au traitement et la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Les patients présentant une insuffisance rénale peuvent aussi être traités par administration d'Emtriva 200 mg gélules en augmentant l'intervalle entre les prises. Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour Emtriva 200 mg gélules.

Tableau 1 : Dose quotidienne d'Emtriva 10 mg/mL solution buvable adaptée en fonction de la clairance de la créatinine

	Clairance de la créatinine (mL/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (insuffisants rénaux hémodialysés)*
Dose recommandée d'Emtriva 10 mg/mL solution buvable par 24 heures	240 mg (24 mL)	80 mg (8 mL)	60 mg (6 mL)

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

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

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

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

Population pédiatrique : La dose recommandée d'Emtriva 10 mg/mL solution buvable est de 6 mg/kg jusqu'à un maximum de 240 mg (24 mL) une fois par jour.

Les enfants âgés de 4 mois et plus pesant au moins 33 kg peuvent prendre l'emtricitabine, soit sous la forme d'une gélule à 200 mg par jour, soit sous la forme de solution buvable jusqu'à 240 mg une fois par jour.

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

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

Mode d'administration

Emtriva 10 mg/mL solution buvable doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec ou sans nourriture. Un godet doseur est fourni (voir rubrique 6.5).

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

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

Administration concomitante d'autres médicaments

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

Infections opportunistes

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

Fonction rénale

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

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

Poids corporel et paramètres métaboliques

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

Fonction hépatique

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

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

Patients co-infectés par le VHB

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

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

Atteinte mitochondriale à la suite d'une exposition *in utero*

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

Syndrome de Restauration Immunitaire

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

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

Ostéonécrose

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

La solution buvable d'Emtriva contient du jaune orangé S (E110) qui peut provoquer des réactions allergiques, du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216) qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Ce médicament contient 38 mg de sodium par 24 mL, quantité équivalente à 1,8 % de la dose journalière maximale recommandée par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

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

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

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

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

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

L'emtricitabine est principalement excrétée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. À l'exception du famciclovir et du fumarate de ténofovir disoproxil, l'effet de la co-administration d'emtricitabine et d'autres médicaments excrétés par voie rénale ou de médicaments connus pour affecter la fonction rénale, n'a pas été évalué. La co-administration d'emtricitabine et de médicaments

éliminés par sécrétion tubulaire active peut conduire à une augmentation des concentrations sériques soit de l'emtricitabine soit du médicament co-administré en raison de la compétition pour cette voie d'élimination.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

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

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables à partir des données d'études cliniques est basée sur l'expérience acquise au cours de trois études chez l'adulte (n = 1 479) et de trois études pédiatriques (n = 169). Dans les études menées chez l'adulte, 1 039 patients naïfs de traitement antirétroviral et 440 patients prétraités ont reçu l'emtricitabine (n = 814) ou un médicament de comparaison (n = 665) pendant 48 semaines en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

Les effets indésirables d'imputabilité au moins possible chez les adultes dans l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation sont énumérés dans le Tableau 2 ci-dessous

par classe d'organe et fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ou peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

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

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

¹ Voir rubrique 4.8, *Description de certains effets indésirables particuliers* pour plus de précisions.

² L'anémie était fréquente et la dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) était très fréquente lorsque l'emtricitabine était administrée à des patients pédiatriques (voir rubrique 4.8, *Population pédiatrique*).

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

Description de certains effets indésirables particuliers

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

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

Autre(s) population(s) particulière(s)

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

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

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

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

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

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

Activité antivirale in vitro : la concentration inhibitrice 50% (CI₅₀) de l'emtricitabine vis-à-vis d'isolats expérimentaux et cliniques du VIH-1 a été comprise entre 0,0013 $\mu\text{mol/l}$ et 0,5 $\mu\text{mol/l}$. Dans les études ayant associé l'emtricitabine et des inhibiteurs de protéase (IP), des inhibiteurs nucléosidiques, nucléotidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH, des effets additifs à synergiques ont été observés. La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas été étudiées chez l'être humain.

Vis-à-vis de souches expérimentales du VHB, la CI₅₀ de l'emtricitabine a été comprise entre 0,01 $\mu\text{mol/l}$ et 0,04 $\mu\text{mol/l}$.

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

Les virus résistants à l'emtricitabine ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité aux autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (zidovudine, stavudine, ténofovir, abacavir et didanosine), à tous les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et à tous les IP. Les virus résistants à la zidovudine, à la didanosine et aux INNTI ont conservé leur sensibilité à l'emtricitabine (CI₅₀ = 0,002 à 0,08 $\mu\text{mol/l}$).

Efficacité et sécurité cliniques

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

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

Chez les adultes prétraités, virologiquement contrôlés, l'emtricitabine, administrée en association avec un INTI (stavudine ou zidovudine) et un inhibiteur de protéase (IP) ou un INNTI, s'est montrée non inférieure à la lamivudine en termes de proportion de patients répondant au traitement (< 400 copie/mL) à 48 semaines (77% emtricitabine, 82% lamivudine). Par ailleurs, dans une seconde étude randomisée, des adultes prétraités et stables bénéficiant d'un protocole de traitement antirétroviral hautement actif (HAART) comprenant un IP recevaient soit un traitement en une prise par jour contenant l'emtricitabine soit poursuivaient le traitement initial (IP-HAART). A 48 semaines,

le protocole de traitement contenant l'emtricitabine a permis d'obtenir une proportion équivalente de patient avec un ARN-VIH < 400 copies/mL (94% emtricitabine versus 92%) et une proportion plus élevée de patients avec un ARN-VIH < 50 copies/mL (95% emtricitabine versus 87%) par comparaison avec les patients qui continuaient leur HAART à base d'IP.

Population pédiatrique

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

Dans une étude pilote chez l'enfant et une étude de bioéquivalence chez l'adulte, on a observé que la biodisponibilité d'Emtriva 10 mg/mL solution buvable représentait environ 80% de celle d'Emtriva 200 mg gélules. La raison de cette différence de biodisponibilité entre ces formulations n'est pas connue. Compte tenu de cette différence de biodisponibilité, 240 mg d'emtricitabine administrés sous forme de solution buvable permettraient d'obtenir des concentrations plasmatiques similaires à celles observées après administration d'une gélule de 200 mg. C'est pourquoi les enfants qui pèsent au moins 33 kg peuvent prendre soit une gélule à 200 mg par jour, soit la solution buvable jusqu'à une dose maximale de 240 mg (24 mL), une fois par jour.

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

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

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

Élimination

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

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'emtricitabine est proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses 25-200 mg après administration unique ou répétée.

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

Adulte insuffisant rénal

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

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

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

Insuffisance hépatique

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

Age

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

Sexe

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

Origine ethnique

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

Population pédiatrique

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Arôme barbe à papa
Edétate disodique
Acide chlorhydrique
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)
Propylène glycol
Parahydroxybenzoate de propyle (E216)
Hydroxyde de sodium
Phosphate de sodium monobasique hydraté
Jaune orangé S (E110)
Eau purifiée
Xylitol (E967)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après première ouverture : 45 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Après ouverture : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon ambré en polyéthylène téréphtalate (PET) muni d'un bouchon avec fermeture de sécurité enfants. La boîte contient aussi un godet doseur de 30 mL, en polypropylène, gradué tous les 1,0 mL. Le flacon contient 170 mL de solution buvable.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les patients doivent être informés que toute solution restant dans le flacon 45 jours après la première ouverture doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur ou retournée à la pharmacie.

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/03/261/003

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit informer la Commission européenne des prévisions de mise sur le marché du médicament autorisé par cette décision.

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Emtriva 200 mg gélules
emtricitabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 200 mg d'emtricitabine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y
A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/03/261/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emtriva [emballage extérieur uniquement]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ÉTIQUETAGE DE LA BOÎTE CONTENANT LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Emtriva 200 mg gélules
emtricitabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 200 mg d'emtricitabine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A
LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/03/261/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emtriva [emballage extérieur uniquement]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Emtriva 200 mg gélules
emtricitabine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Emtriva 10 mg/mL solution buvable
emtricitabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL contient 10 mg d'emtricitabine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient E110, E216, E218, du sodium et du propylène glycol, pour plus d'information, voir la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable 170 mL.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après ouverture, la solution devra être utilisée au bout de 45 jours. Il est conseillé d'inscrire la date de retrait du réfrigérateur sur le conditionnement.

Date d'ouverture :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Après ouverture : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

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

EU/1/03/261/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emtriva [emballage extérieur uniquement]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Emtriva 200 mg gélules emtricitabine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Emtriva et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Emtriva
3. Comment prendre Emtriva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Emtriva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Emtriva et dans quels cas est-il utilisé

Emtriva est utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et les enfants âgés de 4 mois et plus. Emtriva 200 mg gélules sont **seulement adaptées aux patients pesant au moins 33 kg**. Emtriva solution buvable est disponible pour les personnes ayant des difficultés pour avaler les gélules d'Emtriva.

Emtriva contient la substance active, l'emtricitabine. Cette substance active est un médicament *antirétroviral* qui est utilisé pour traiter l'infection par le VIH. L'emtricitabine est un *inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse* (INTI) qui agit en interférant avec le mécanisme d'action d'une enzyme (la transcriptase inverse), essentiel à la reproduction du virus VIH. Emtriva peut diminuer la quantité de VIH dans le sang (charge virale). Il peut aussi aider à augmenter le nombre de cellules T appelées cellules CD4. Emtriva doit toujours être associé à d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH.

Ce médicament ne permet pas de guérir l'infection par le VIH. Même si vous êtes traité par Emtriva, vous risquez néanmoins de développer des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Emtriva

Ne prenez jamais Emtriva

- **Si vous êtes allergique** à l'emtricitabine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

→ **Si cela s'applique à votre cas, prévenez immédiatement votre médecin.**

Avertissements et précautions

- **Veillez informer votre médecin si vous avez une maladie rénale** ou si des examens ont montré que vous avez des problèmes rénaux. Avant le début du traitement, votre médecin peut vous prescrire des tests sanguins afin d'évaluer votre fonction rénale et pourra vous conseiller de prendre les gélules moins fréquemment ou vous prescrire Emtriva solution buvable. Votre médecin peut également vous prescrire des tests sanguins pendant le traitement afin de surveiller vos reins.
- **Si vous avez plus de 65 ans, veuillez le dire à votre médecin.** Emtriva n'a pas été étudié chez des patients âgés de plus de 65 ans. Si vous avez plus de 65 ans et si Emtriva vous a été prescrit, votre médecin vous surveillera attentivement.
- **Veillez informer votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie, y compris une hépatite.** Les patients ayant une maladie du foie, y compris une hépatite chronique B ou C et traités par des médicaments antirétroviraux présentent un risque plus élevé de complications hépatiques sévères et potentiellement fatales. Si vous avez une hépatite B, votre médecin évaluera avec attention le traitement qui vous est le mieux adapté. Si vous avez des antécédents de maladie du foie ou une hépatite B chronique, votre médecin peut vous prescrire des tests sanguins afin de surveiller attentivement votre fonction hépatique.
- **Faites attention aux infections.** Si vous présentez une atteinte par le VIH à un stade avancé (SIDA) et une autre infection, vous pouvez développer une inflammation ou aggraver les symptômes de l'infection lorsque vous commencez votre traitement par Emtriva. Ceux-ci peuvent être des signes d'une amélioration de la réponse immunitaire permettant à l'organisme de combattre l'infection. Si vous remarquez des signes d'inflammation ou d'infection peu après avoir commencé le traitement par Emtriva, **veuillez en informer votre médecin immédiatement.**

En plus des infections opportunistes, des maladies auto-immunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies auto-immunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

- **Problèmes osseux.** Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur et des douleurs des articulations (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas Emtriva aux nourrissons de moins de 4 mois.

Autres médicaments et Emtriva

Emtriva ne doit pas être utilisé si vous prenez déjà d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine ou de la lamivudine, qui sont aussi utilisés pour traiter l'infection par le VIH, sauf s'ils sont recommandés par votre médecin.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

N'interrompez pas votre traitement sans en parler avec votre médecin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous avez pris Emtriva pendant votre grossesse, votre médecin peut demander à voir votre enfant régulièrement en consultation afin de surveiller son développement. Ces consultations pourront comporter des tests sanguins et d'autres types de tests. Chez les enfants dont la mère a été traitée par des INTI pendant la grossesse, le bénéfice attendu de la protection contre l'infection par le VIH est supérieur au risque de survenue d'effets indésirables.

N'allaitez pas si vous prenez Emtriva. En effet, la substance active de ce médicament passe dans le lait maternel humain.

L'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez **en discuter avec votre médecin dès que possible.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Emtriva peut provoquer des vertiges. Si des vertiges surviennent au cours du traitement par Emtriva, **il est déconseillé de conduire** ou d'utiliser certains outils ou machines.

3. Comment prendre Emtriva

- **Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.** Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est :

- **Adulte : une gélule à 200 mg chaque jour avec ou sans nourriture.** Avalez la gélule avec un verre d'eau.
- **Enfants et adolescents jusqu'à 18 ans** pesant au moins 33 kg et capables d'avaler des gélules : une gélule à 200 mg, chaque jour avec ou sans nourriture.

Pour les enfants à partir de 4 mois et les patients incapables d'avaler des gélules et les patients ayant des problèmes de rein, Emtriva est disponible sous forme liquide (solution buvable). Si vous avez des difficultés pour avaler les gélules, informez-en votre médecin.

- **Prenez toujours la dose indiquée par votre médecin** afin de garantir la pleine efficacité de votre médicament et de réduire le risque de développement d'une résistance au traitement. Ne modifiez pas la dose sans que votre médecin ne vous ait dit de le faire.
- **Si vous avez des problèmes de rein,** votre médecin peut vous conseiller de prendre Emtriva moins fréquemment.
- **Votre médecin a prescrit Emtriva avec d'autres médicaments antirétroviraux.** Veuillez lire les notices de ces autres antirétroviraux afin de savoir comment prendre ces médicaments.

Si vous avez pris plus d'Emtriva que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement trop de gélules d'Emtriva, contactez votre médecin ou le plus proche service d'urgences pour demander conseil. Conservez la boîte pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Emtriva

Il est important de ne pas oublier de dose d'Emtriva.

Si vous oubliez de prendre une dose d'Emtriva et vous en apercevez dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, prenez-la dès que possible, puis prenez la dose suivante à l'heure prévue.

S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante (dans les 12 heures qui suivent), ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas de dose double pour compenser la gélule que vous avez oublié de prendre.

Si vous vomissez

Si vous avez pris Emtriva moins d'une heure auparavant, prenez une autre gélule. Vous n'avez pas besoin de prendre une autre gélule si vous avez vomi plus d'une heure après avoir pris Emtriva.

Si vous arrêtez de prendre Emtriva

- **N'arrêtez pas de prendre Emtriva sans vous en entretenir avec votre médecin.** L'arrêt du traitement par Emtriva peut entraîner une diminution de l'efficacité du traitement anti-VIH préconisé par votre médecin. Contactez votre médecin avant d'arrêter, en particulier si vous souffrez d'effets indésirables ou d'une autre maladie. Veuillez contacter à nouveau votre médecin avant de reprendre votre traitement par Emtriva gélules.
- **Si vous avez à la fois une infection par le VIH et une hépatite B**, il est particulièrement important que vous n'arrêtiez pas votre traitement par Emtriva sans vous en entretenir auparavant avec votre médecin. Des tests sanguins ou des symptômes ont indiqué qu'une hépatite s'était aggravée chez certains patients après l'arrêt du traitement par Emtriva. Vous pourrez nécessiter des tests sanguins pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Chez les patients atteints d'une maladie du foie avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car il pourrait entraîner une aggravation de l'hépatite.

Informez immédiatement votre médecin de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez remarquer après l'arrêt du traitement, en particulier les symptômes que vous associez à votre hépatite B.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Une prise de poids ainsi qu'une augmentation des lipides et du glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et de votre mode de vie. Concernant l'augmentation des lipides, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez votre médecin si vous ressentez l'un quelconque des effets indésirables suivants :

Effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables suivants sont **très fréquents** (peuvent affecter au moins 10 patients sur 100) :

- maux de tête, diarrhée, envie de vomir (*nausées*)
- douleurs et faiblesse des muscles (si le taux de créatine kinase dans le sang est augmenté)

Autres effets indésirables éventuels

Les effets indésirables suivants sont **fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 10 patients sur 100) :

- vertiges, faiblesse, difficultés à dormir, rêves anormaux
- vomissements, problèmes de digestion entraînant une gêne après les repas, douleur dans le ventre
- éruptions cutanées (comprendant des boutons rouges ou des taches avec parfois des ampoules et un gonflement de la peau) qui peuvent être une réaction allergique, modifications de la couleur de la peau y compris l'apparition de taches sombres sur la peau
- douleurs

Des analyses peuvent également montrer :

- un faible nombre de globules blancs (une réduction du nombre de globules blancs peut vous rendre plus vulnérable aux infections)
- une augmentation des triglycérides (acides gras), de la bile ou du sucre dans le sang
- des problèmes du foie et du pancréas

Les effets indésirables suivants sont **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- anémie (faible nombre de globules rouges)
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge

Autres effets possibles

Chez les enfants ayant reçu de l'emtricitabine, on a aussi très fréquemment observé **des modifications de la couleur de la peau** y compris l'apparition de taches sombres sur la peau et fréquemment des **anémies** (faible nombre de globules rouges). Si la production de globules rouges est diminuée, l'enfant peut présenter des symptômes de fatigue ou d'essoufflement.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Emtriva

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon, la plaquette thermoformée et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Emtriva

- **La substance active est l'emtricitabine.** Chaque gélule d'Emtriva contient 200 mg d'emtricitabine.
- **Les autres composants sont :**

Contenu de la gélule : cellulose microcristalline (E460), crospovidone, stéarate de magnésium (E572), povidone (E1201)

Enveloppe de la gélule : gélatine, indigotine (E132), dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression contenant : oxyde de fer noir (E172), gomme laque (E904)

Comment se présente Emtriva et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules d'Emtriva sont composées d'un corps blanc opaque avec une extrémité bleu clair opaque. Chaque gélule porte les inscriptions « 200 mg » sur l'extrémité et « GILEAD » et [le logo de Gilead] sur le corps à l'encre noire. Emtriva est présenté en flacons ou plaquettes thermoformées de 30 gélules.

Emtriva est également disponible en solution buvable pour utilisation chez les enfants âgés de 4 mois et plus, chez les patients ayant des difficultés pour avaler et chez les patients ayant des problèmes de rein. Il existe une autre notice pour Emtriva 10 mg/mL solution buvable.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

Irlande

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

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

Malte

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

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

Notice : Information de l'utilisateur

Emtriva 10 mg/mL solution buvable emtricitabine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Emtriva et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Emtriva
3. Comment prendre Emtriva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Emtriva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Emtriva et dans quels cas est-il utilisé

Emtriva est utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et les enfants âgés de 4 mois et plus. Emtriva solution buvable est particulièrement adapté aux personnes ayant des difficultés pour avaler les gélules d'Emtriva.

Emtriva contient la substance active, l'emtricitabine. Cette substance active est un médicament *antirétroviral* qui est utilisé pour traiter l'infection par le VIH. L'emtricitabine est un *inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse* (INTI) qui agit en interférant avec le mécanisme d'action d'une enzyme (la transcriptase inverse), essentiel à la reproduction du virus VIH. Emtriva peut diminuer la quantité de VIH dans le sang (charge virale). Il peut aussi aider à augmenter le nombre de cellules T appelées cellules CD4. Emtriva doit toujours être associé à d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH.

Ce médicament ne permet pas de guérir l'infection par le VIH. Même si vous êtes traité par Emtriva, vous risquez néanmoins de développer des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Emtriva

Ne prenez jamais Emtriva

- **Si vous êtes allergique** à l'emtricitabine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

→ **Si cela s'applique à votre cas, prévenez immédiatement votre médecin.**

Avertissements et précautions

- **Veillez informer votre médecin si vous avez une maladie rénale** ou si des examens ont montré que vous avez des problèmes rénaux. Avant le début du traitement, votre médecin peut

vous prescrire des tests sanguins afin d'évaluer votre fonction rénale et pourra vous conseiller de prendre une dose réduite de solution buvable ou vous prescrire Emtriva gélules. Votre médecin peut également vous prescrire des tests sanguins pendant le traitement afin de surveiller vos reins.

- **Si vous avez plus de 65 ans, veuillez le dire à votre médecin.** Emtriva n'a pas été étudié chez des patients âgés de plus de 65 ans. Si vous avez plus de 65 ans et si Emtriva vous a été prescrit, votre médecin vous surveillera attentivement.
- **Veuillez informer votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie, y compris une hépatite.** Les patients ayant une maladie du foie, y compris une hépatite chronique B ou C et traités par des médicaments antirétroviraux présentent un risque plus élevé de complications hépatiques sévères et potentiellement fatales. Si vous avez une hépatite B, votre médecin évaluera avec attention le traitement qui vous est le mieux adapté. Si vous avez des antécédents de maladie du foie ou une hépatite B chronique, votre médecin peut vous prescrire des tests sanguins afin de surveiller attentivement votre fonction hépatique.
- **Faites attention aux infections.** Si vous présentez une atteinte par le VIH à un stade avancé (SIDA) et une autre infection, vous pouvez développer une inflammation ou aggraver les symptômes de l'infection lorsque vous commencez votre traitement par Emtriva. Ceux-ci peuvent être des signes d'une amélioration de la réponse immunitaire permettant à l'organisme de combattre l'infection. Si vous remarquez des signes d'inflammation ou d'infection peu après avoir commencé le traitement par Emtriva, **veuillez en informer votre médecin immédiatement.**

En plus des infections opportunistes, des maladies auto-immunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies auto-immunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

- **Problèmes osseux.** Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur et des douleurs des articulations (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas Emtriva aux nourrissons de moins de 4 mois.

Autres médicaments et Emtriva

Emtriva ne doit pas être utilisé si vous prenez déjà d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine ou de la lamivudine, qui sont aussi utilisés pour traiter l'infection par le VIH, sauf s'ils sont recommandés par votre médecin.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

N'interrompez pas votre traitement sans en parler avec votre médecin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous avez pris Emtriva pendant votre grossesse, votre médecin peut demander à voir votre enfant régulièrement en consultation afin de surveiller son développement. Ces consultations pourront comporter des tests sanguins et d'autres types de tests. Chez les enfants dont la mère a été traitée par des INTIs pendant la grossesse, le bénéfice attendu de la protection contre l'infection par le VIH est supérieur au risque de survenue d'effets indésirables.

N'allaitez pas si vous prenez Emtriva. En effet, la substance active de ce médicament passe dans le lait maternel humain.

L'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez **en discuter avec votre médecin dès que possible.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Emtriva peut provoquer des vertiges. Si des vertiges surviennent au cours du traitement par Emtriva, **il est déconseillé de conduire** ou d'utiliser certains outils ou machines.

Emtriva solution buvable contient :

Le jaune orangé S (E110) peut provoquer des réactions allergiques. Le parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et le parahydroxybenzoate de propyle (E216) peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Ce médicament contient 38 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose de 24 mL. Il s'agit d'une quantité équivalente à 1,8 % de l'apport alimentaire journalier maximum recommandé de sodium pour un adulte. Ce médicament contient également 480 mg de propylène glycol par 24 mL (dose unique maximale), soit une quantité équivalente à un maximum de 12 mg/kg/jour.

3. Comment prendre Emtriva

- **Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.** Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est :

- **Adulte :** Votre médecin vous conseillera la bonne dose d'Emtriva solution buvable à prendre. Emtriva solution buvable peut être prise avec ou sans nourriture.
- **Enfants ou adolescents pesant 40 kg ou moins :** la dose d'Emtriva 10 mg/mL solution buvable est calculée en fonction du poids de votre corps. Des exemples de poids corporels et les doses et volumes correspondants de solution buvable à prendre chaque jour sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

Poids corporel (kg)	Chaque jour	
	Dose d'emtricitabine (mg)	Quantité de solution à 10 mg/mL à prendre (mL)
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

Assurez-vous que vous comprenez comment mesurer et donner la bonne quantité de solution buvable en fonction du poids de la personne traitée. Utilisez le godet doseur fourni dans la boîte pour mesurer une dose correcte. Le godet porte des lignes pour indiquer chaque mL de solution.

Si vous n'êtes pas certain de la dose d'Emtriva que vous devez prendre, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

- **Prenez toujours la dose indiquée par votre médecin** afin de garantir la pleine efficacité de votre médicament et de réduire le risque de développement d'une résistance au traitement. Ne modifiez pas la dose sans que votre médecin ne vous ait dit de le faire.
- **Si vous avez des problèmes de rein**, votre médecin peut vous conseiller de prendre Emtriva moins fréquemment.
- **Votre médecin a prescrit Emtriva avec d'autres médicaments antirétroviraux.** Veuillez lire les notices de ces autres antirétroviraux afin de savoir comment prendre ces médicaments.

Emtriva est également disponible en gélules. Celles-ci sont seulement adaptées aux patients pesant au moins 33 kg et pouvant avaler des gélules. Les concentrations sanguines obtenues après la prise d'une gélule d'Emtriva à 200 mg sont similaires à celles obtenues après la prise de 24 mL de solution buvable. Si vous souhaitez prendre Emtriva gélules plutôt qu'Emtriva solution buvable, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez pris plus d'Emtriva que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement trop de solution buvable d'Emtriva, contactez votre médecin ou le plus proche service d'urgences pour demander conseil. Conservez le flacon de solution buvable pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Emtriva

Il est important de ne pas oublier de dose d'Emtriva.

Si vous oubliez de prendre une dose d'Emtriva et vous en apercevez dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, prenez-la dès que possible, puis prenez la dose suivante à l'heure prévue.

S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante (dans les 12 heures qui suivent), ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous vomissez

Si vous avez pris Emtriva moins d'une heure auparavant, prenez une autre dose. Vous n'avez pas besoin de prendre une autre dose si vous avez vomi plus d'une heure après avoir pris Emtriva.

Si vous arrêtez de prendre Emtriva

- **N'arrêtez pas de prendre Emtriva sans vous en entretenir avec votre médecin.** L'arrêt du traitement par Emtriva peut entraîner une diminution de l'efficacité du traitement anti-VIH préconisé par votre médecin. Contactez votre médecin avant d'arrêter, en particulier si vous souffrez d'effets indésirables ou d'une autre maladie. Veuillez contacter à nouveau votre médecin avant de reprendre votre traitement par Emtriva solution buvable.
- **Si vous avez à la fois une infection par le VIH et une hépatite B,** il est particulièrement important que vous n'arrêtiez pas votre traitement par Emtriva sans vous en entretenir auparavant avec votre médecin. Des tests sanguins ou des symptômes ont indiqué qu'une hépatite s'était aggravée chez certains patients après l'arrêt du traitement par Emtriva. Vous pourriez nécessiter des tests sanguins pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Chez les patients atteints d'une maladie du foie avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car il pourrait entraîner une aggravation de l'hépatite.

Informez immédiatement votre médecin de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez remarquer après l'arrêt du traitement, en particulier les symptômes que vous associez à votre hépatite B.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Une prise de poids ainsi qu'une augmentation des lipides et du glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et de votre mode de vie. Concernant l'augmentation des lipides, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procédera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez votre médecin si vous ressentez l'un quelconque des effets indésirables suivants :

Effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables suivants sont **très fréquents** (peuvent affecter au moins 10 patients sur 100) :

- maux de tête, diarrhée, envie de vomir (*nausées*)
- douleurs et faiblesse des muscles (si le taux de créatine kinase dans le sang est augmenté)

Autres effets indésirables éventuels

Les effets indésirables suivants sont **fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 10 patients sur 100) :

- vertiges, faiblesse, difficultés à dormir, rêves anormaux
- vomissements, problèmes de digestion entraînant une gêne après les repas, douleur dans le ventre
- éruptions cutanées (comprenant des boutons rouges ou des taches avec parfois des ampoules et un gonflement de la peau) qui peuvent être une réaction allergique, modifications de la couleur de la peau y compris l'apparition de taches sombres sur la peau
- douleurs

Des analyses peuvent également montrer :

- un faible nombre de globules blancs (une réduction du nombre de globules blancs peut vous rendre plus vulnérable aux infections)
- une augmentation des triglycérides (acides gras), de la bile ou du sucre dans le sang
- des problèmes du foie et du pancréas

Les effets indésirables suivants sont **peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- anémie (faible nombre de globules rouges)
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge

Autres effets possibles

Chez les enfants ayant reçu de l'emtricitabine, on a aussi très fréquemment observé **des modifications de la couleur de la peau** y compris l'apparition de taches sombres sur la peau et fréquemment des **anémies** (faible nombre de globules rouges). Si la production de globules rouges est diminuée, l'enfant peut présenter des symptômes de fatigue ou d'essoufflement.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Emtriva

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) jusqu'à l'ouverture.

Après ouverture du flacon, conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Le contenu du flacon doit être utilisé au bout de 45 jours. Il est conseillé d'inscrire la date de retrait du réfrigérateur sur le conditionnement.

S'il reste de la solution dans le flacon après 45 jours, veuillez l'éliminer conformément à la réglementation en vigueur ou retourner le flacon à votre pharmacie.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Emtriva

- **La substance active est l'emtricitabine.** Un mL de solution buvable d'Emtriva contient 10 mg d'emtricitabine (10 mg/mL).
- **Les autres composants sont :** arôme barbe à papa, édétate disodique, acide chlorhydrique, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), propylène glycol, parahydroxybenzoate de propyle

(E216), hydroxyde de sodium, phosphate de sodium monobasique hydraté, jaune orangé S (E110), eau purifiée, xylitol (E967).

Comment se présente Emtriva et contenu de l'emballage extérieur

Emtriva solution buvable est une solution transparente, de couleur orange à orange foncé, présentée en flacon de 170 mL accompagné d'un godet doseur.

Emtriva est également disponible en gélules. Celles-ci sont seulement adaptées aux patients pesant au moins 33 kg et pouvant avaler des gélules. Il existe une autre notice pour Emtriva 200 mg gélules.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malte

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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

Irlande

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

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