

Monographie de produit

Pr Emtriva^{MC}

(capsules d'emtricitabine)

200 mg

Agent antirétroviral

Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404
États-Unis

Date de révision :
29 janvier 2008

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga L5N 2W3
Canada

Numéro de contrôle : 118677

Table des matières

	Page
PARTIE I RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	15
PARTIE II RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
MICROBIOLOGIE	20
TOXICOLOGIE	21
PARTIE III RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	23

Monographie de l'Emtriva^{MC} (capsules d'emtricitabine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / dosage	Composants non médicinaux cliniquement pertinents
Orale	Capsule de 200 mg	Aucun. <i>Pour une liste complète, veuillez vous reporter à la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

EMTRIVA est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes.

Cette indication est fondée sur l'analyse des concentrations plasmatiques d'ARN VIH-1 et de la numération lymphocytaire CD4 dans des études contrôlées d'une durée de 48 semaines chez des patients n'ayant pas subi de thérapie antirétrovirale et chez les patients ayant déjà suivi un traitement antirétroviral qui maintenait la suppression virologique pendant qu'ils recevaient un traitement anti-VIH.

Chez les patients ayant déjà suivi un traitement antirétroviral, l'utilisation de l'EMTRIVA peut être envisagée chez les adultes dont les souches de VIH sont potentiellement sensibles à l'EMTRIVA selon des analyses génotypiques ou phénotypiques.

Gériatrie (patients de 65 ans et plus) :

Le nombre de patients de 65 ans et plus participant à des études cliniques portant sur l'EMTRIVA était insuffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle de patients plus jeunes. (cf. **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gériatrie et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Pédiatrie :

L'administration d'EMTRIVA n'est pas été approuvée pour les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

EMTRIVA est contre-indiqué pour les patients ayant déjà présenté une hypersensibilité à l'un des composants du produit. Pour une liste complète, veuillez vous reporter à la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE** de la monographie du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose**
Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas fatals, ont été liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques seuls ou en association, y compris l'emtricitabine et d'autres antirétroviraux (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).
- **Aggravation de l'hépatite post-traitement**
EMTRIVA n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) et l'innocuité et l'efficacité de l'EMTRIVA n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH. On a observé une aggravation aiguë de l'hépatite B chez certains patients à la suite de l'arrêt d'un traitement antirétroviral, incluant EMTRIVA. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB et qui mettent fin au traitement à l'EMTRIVA doivent faire l'objet d'un suivi clinique et biologique étroit pendant un minimum de plusieurs mois après la fin de ce traitement. Le cas échéant, il pourrait avoir lieu d'instaurer un traitement anti-hépatite B (cf. MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Généralités

EMTRIVA est un composant de TRUVADA (une association en doses fixes d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil) et d'ATRIPLA (une association en doses fixes d'émfavirenz, emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil). EMTRIVA ne doit pas être administré avec du TRUVADA ou de l'ATRIPLA. En raison de similarités entre l'emtricitabine et la lamivudine, EMTRIVA ne doit pas être administré avec d'autres médicaments contenant de la lamivudine : COMBIVIR[®], 3TC[®], HEPTOVIR[®], KIVEXA[®] ou TRIZIVIR[®].

Carcinogénèse et mutagenèse

Lors d'études de cancérogénicité à long terme sur l'emtricitabine administrée par voie orale, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs liées au médicament n'a été constatée chez les souris à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg/jour (26 fois l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique de 200 mg/jour) ou chez les rats à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (31 fois l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique). L'emtricitabine n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test de Ames) et les tests des lymphomes et des micronoyaux chez la souris.

Système endocrinien et métabolisme

On a observé, chez les patients qui recevaient un traitement antirétroviral, une redistribution (ou une accumulation) des graisses corporelles se traduisant notamment par une obésité tronculaire, un renflement adipeux dorsocervical (« bosse de bison »), un amaigrissement périphérique, un amaigrissement facial, un grossissement des seins et un aspect cushingoïde. Le mécanisme de ces changements et leurs effets à long terme sont inconnus. Aucune relation de cause à effet n'a

été établie.

Fonction hépatique

Acidose lactique/hépatomégalie grave avec stéatose: Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas fatals, ont été signalés lors de l'emploi d'analogues nucléosidiques seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux. Une majorité de ces cas concernait les femmes. L'obésité et l'emploi prolongé d'analogues nucléosidiques pourraient constituer des facteurs de risque. Il conviendra d'être particulièrement prudent en cas de prescription d'analogues nucléosidiques à des patients qui présentent des facteurs de risque connus de maladie hépatique. Toutefois, des cas ont également été rapportés chez des patients qui ne présentaient aucun facteur de risque connu. Le traitement à l'EMTRIVA doit être interrompu chez tout patient qui présente des signes cliniques ou des résultats d'analyse de laboratoire qui semblent indiquer une acidose lactique ou une hépatotoxicité grave (qui peut inclure une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'une augmentation marquée des transaminases).

Système immunitaire

Syndrome de restauration immunitaire : Lors de la phase initiale du traitement, les patients qui répondent au traitement antirétroviral peuvent développer une réponse inflammatoire à des infections opportunistes indolentes ou résiduelles (comme des infections à MAC, CMV, PCP et TB) et ainsi devoir faire l'objet d'une évaluation et d'un traitement supplémentaires.

Troubles rénaux

L'élimination de l'emtricitabine s'effectue principalement par voie rénale. Il est recommandé de réduire la dose d'EMTRIVA chez les patients dont la fonction rénale est altérée (**cf. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Populations particulières

Patients présentant une co-infection par le VIH et le virus de l'hépatite B

Il est recommandé que tous les patients infectés par le VIH passent un test pour détecter la présence d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) avant d'entreprendre un traitement antirétroviral. EMTRIVA n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le VHB, et l'innocuité et l'efficacité de l'EMTRIVA n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH. On a observé une aggravation de l'hépatite B chez certains patients à la suite de l'arrêt d'un traitement à l'EMTRIVA. Chez certains patients infectés par le VHB et traités à l'EMTRIVA, l'aggravation de l'hépatite B était associée à une décompensation et une insuffisance hépatiques. La fonction hépatique des patients co-infectés par le VIH et le VHB doit faire l'objet d'un suivi clinique et biochimique étroit pendant au moins plusieurs mois suivant l'arrêt du traitement à l'EMTRIVA. Le cas échéant, il pourrait avoir lieu d'instaurer un traitement anti-hépatite B .

Femmes enceintes

Aucune étude comparative adéquate n'a été conduite chez des femmes enceintes. Aucune augmentation de l'incidence d'anomalies et de malformations fœtales n'a été constatée lors d'études sur la toxicité embryo-fœtale de l'emtricitabine à des niveaux d'exposition (ASC)

environ 60 fois plus élevés chez les souris et environ 120 fois plus élevés chez les lapins que chez les humains à la dose quotidienne recommandée. Par contre, aucune étude comparative adéquate n'a été menée chez des femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir la réaction humaine, il est recommandé que les femmes enceintes ne prennent de l'EMTRIVA que si cela est absolument nécessaire.

Registre des grossesses sous antirétroviraux : Un registre des grossesses sous antirétroviraux a été ouvert afin d'assurer le suivi des effets sur le fœtus chez les femmes enceintes qui reçoivent un traitement à l'emtricitabine. Nous encourageons les fournisseurs de soins de santé à enregistrer les patientes en appelant le 1 800 258 4263.

Femmes allaitantes

Les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter leurs nourrissons afin d'éviter la transmission post-natale de la maladie. On ignore si l'emtricitabine est excrétée dans le lait humain. Étant donné le risque de transmission du VIH et d'événements indésirables graves chez les nourrissons, **il convient d'informer les mères qu'elles ne doivent pas allaiter leurs nourrissons pendant le traitement à l'EMTRIVA.**

Gériatrie (patients de 65 ans et plus)

Le nombre de patients de 65 ans et plus participant à des études cliniques portant sur l'EMTRIVA était insuffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle de patients plus jeunes. En général, la posologie à employer chez les patients âgés doit être déterminée avec prudence, en tenant compte de la fréquence plus élevée de réductions des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et d'affections concurrentes ou de thérapies concomitantes (**cf. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, troubles rénaux et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Vue d'ensemble des effets indésirables

Les effets indésirables les plus communs observés chez les patients traités à l'EMTRIVA en association avec d'autres antirétroviraux dans le cadre d'essais cliniques comprennent les maux de tête, les diarrhées, les nausées et les rougeurs, et sont généralement d'une gravité légère à modérée. Moins de 1 % des patients ont interrompu leur participation aux études cliniques à cause de ces effets indésirables. Tous les événements indésirables étaient de fréquence similaire pour les groupes EMTRIVA et placebo, à l'exception des changements de la coloration de la peau qui sont plus fréquents dans le groupe EMTRIVA. Les changements de la coloration de la peau, qui se manifestent par une hyperpigmentation des paumes ou de la plante des pieds, sont généralement légers et asymptomatiques, sans qu'on connaisse le mécanisme de ces changements.

On a observé un taux d'incidence d'anémie de 10 % lors de l'étude FTC-203 (une étude ouverte et non contrôlée) qui comprenait 116 patients pédiatriques ainsi qu'une hyperpigmentation représentant une incidence dépassant 10 %.

Effets indésirables observés lors d'essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il se pourrait que les taux d'incidence des événements indésirables observés lors des essais cliniques ne reflètent pas les taux observés en pratique, et ne doivent pas être comparés aux taux obtenus

lors d'essais cliniques qui portaient sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables obtenus lors d'essais cliniques aident à identifier les effets indésirables liés au médicament et à estimer les taux d'incidence.

Plus de 2 000 patients adultes infectés par le VIH ont été traités à l'EMTRIVA, seul ou en association avec d'autres antirétroviraux, pendant des périodes s'étalant de 10 jours à 200 semaines dans le cadre d'essais cliniques de phase I à III. L'évaluation des effets indésirables est basée sur les données des études 301A et 303 au cours desquelles 571 patients n'ayant jamais suivi de traitement (301A) et 440 patients prétraités (303) ont reçu 200 mg d'EMTRIVA (N = 580) ou un médicament de comparaison (N = 431) pendant 48 semaines.

Le tableau 1 récapitule les effets indésirables imputables au traitement à l'EMTRIVA et observés lors des études 301A et 303.

Tableau 1 Sélection d'effets indésirables imputables au traitement (toutes les classes, sans égard au lien de causalité) rapportés chez 3 % ou plus des patients traités par EMTRIVA lors des études 301A et 303 (0 à 48 semaines)

Événement indésirable	303		301A	
	EMTRIVA + ZDV / d4T + INNTI / IP (N = 294)	Lamivudine + ZDV / d4T + INNTI / IP (N = 146)	EMTRIVA + didanosine + éfavirenz (N = 286)	Stavudine + didanosine + éfavirenz (N = 285)
État général				
Douleur abdominale	8 %	11 %	14 %	17 %
Asthénie	16 %	10 %	12 %	17 %
Maux de tête	13 %	6 %	22 %	24 %
Appareil digestif				
Diarrhées	22 %	19 %	23 %	32 %
Dyspepsie	4 %	5 %	8 %	12 %
Nausées	18 %	12 %	13 %	23 %
Vomissements	9 %	7 %	9 %	12 %
Appareil locomoteur				
Arthralgie	3 %	4 %	5 %	6 %
Myalgie	4 %	3 %	6 %	3 %
Système nerveux				
Rêves anormaux	2 %	< 1 %	11 %	19 %
Troubles dépressifs	6 %	10 %	9 %	13 %
Étourdissements	4 %	5 %	25 %	25 %
Insomnie	7 %	3 %	16 %	21 %
Neuropathie / névrite périphérique	4 %	3 %	4 %	13 %
Paresthésie	5 %	6 %	6 %	12 %
Système respiratoire				
Augmentation de la toux	14 %	11 %	14 %	8 %
Rhinite	17 %	12 %	12 %	10 %
Peau				
Rougeurs ¹	16 %	10 %	32 %	36 %

1. Les rougeurs comprennent les éruptions cutanée, maculopapuleuse, vésiculobulleuse et pustuleuse, le prurit et l'urticaire.

Résultats anormaux aux épreuves hématologiques et biochimiques

Les anomalies biochimiques observées dans le cadre de ces études se sont produites avec une fréquence comparable dans le groupe recevant l'EMTRIVA et le groupe recevant le médicament de comparaison. Un résumé des anomalies biochimiques de classes 3 et 4 est donné au tableau 2.

Tableau 2 Anomalies biochimiques de classe 3 et 4 imputables au traitement rapportées chez 1 % ou plus des patients traités à l'EMTRIVA lors des études 301A et 303

Nombre de patients traités	303		301A	
	EMTRIVA + ZDV / d4T + INNTI /IP (N = 294)	Lamivudine + ZDV / d4T + INNTI /IP (N = 146)	EMTRIVA + didanosine + éfavirenz (N = 286)	Stavudine + didanosine + éfavirenz (N = 285)
Pourcentage de patients présentant des anomalies biochimiques de classe 3 ou 4	30 %	27 %	31 %	37 %
ALT (> 5,0 x LSN ¹)	2 %	1 %	4 %	5 %
AST (> 5,0 x LSN)	3 %	1 %	5 %	8 %
Bilirubine (> 2,5 x LSN)	1 %	2 %	< 1 %	< 1 %
Créatine kinase (> 4,0 x LSN)	11 %	13 %	10 %	9 %
Neutrophiles (< 750/mm ³)	5 %	3 %	5 %	7 %
Amylase pancréatique (> 2,0 x LSN)	2 %	2 %	< 1 %	1 %
Amylase sérique (> 2,0 x LSN)	2 %	2 %	4 %	9 %
Glucose sérique (< 40 or > 250 mg/dL)	2 %	2 %	3 %	3 %
Lipase sérique (> 2,0 x LSN)	1 %	1 %	1 %	2 %

1. LSN = limite supérieure des valeurs normales

On a constaté des cas de guérison spontanée de neutropénie de grade 2, 3 et 4 chez 4 % des patients (soit 12 patients sur 286) qui recevaient un traitement antirétroviral au FTC dans le cadre de l'étude FTC-301A et chez moins de 1 % des patients (soit 2 patients sur 294) de l'étude FTC-303, dont on ne peut exclure un lien avec l'emtricitabine.

Pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre d'une surveillance post-commercialisation sans égard à la causalité. Étant donné que ces événements sont signalés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il est impossible d'estimer leur fréquence.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :

Thrombocytopénie

Troubles gastro-intestinaux :

Pancréatite

Troubles généraux et troubles du site d'administration :

Pyrexie

*Troubles du métabolisme et de la
nutrition :*

Acidose lactique

Chez les patients infectés par le VIH et présentant une immunodéficience grave au moment de commencer le traitement antirétroviral, il peut se produire une augmentation de la réaction inflammatoire aux pathogènes infectieux (actifs ou inactifs) (**cf MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

À des concentrations jusqu'à 14 fois plus élevées que celles observées in vivo, l'emtricitabine n'a pas inhibé le métabolisme in vitro des médicaments métabolisés par aucune des isoenzymes du CYP450 humain suivantes : CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. L'emtricitabine n'a pas inhibé l'enzyme responsable de la glucuronidation (uridine-5'-diphospho-glucuronyl transférase). D'après les résultats des expériences in vitro et les voies d'élimination connues de l'emtricitabine, le risque d'interactions médiées par le CYP450 entre l'emtricitabine et d'autres médicaments est faible.

L'emtricitabine a été évalué chez des volontaires sains en association avec le fumarate de ténofovir disoproxil (DF), la zidovudine, l'indinavir, le famciclovir et la stavudine. Les tableaux 3 et 4 résument les effets pharmacocinétiques du médicament coadministré sur l'emtricitabine et les effets de l'emtricitabine sur la pharmacocinétique des médicaments coadministrés.

Tableau 3 Interactions médicamenteuses : Variations des paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine en présence du médicament coadministré¹

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré (mg)	Posologie de l'emtricitabine (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques de l'emtricitabine ² (IC 90 %)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Ténofovir DF	300 une fois par jour x 7 jours	200 une fois par jour x 7 jours	17	↔	↔	↑ 20 (↑ 12 à ↑ 29)
Zidovudine	300 deux fois par jour x 7 jours	200 une fois par jour x 7 jours	27	↔	↔	↔
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	↔	↔	S.O.
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	↔	↔	S.O.
Stavudine	40 x 1	200 x 1	6	↔	↔	S.O.

1. Toutes les études sur les interactions médicamenteuses ont été menées sur des volontaires en santé.
2. Augmentation = ↑ ; Diminution = ↓ ; Aucun effet = ↔ ; S.O. = Sans objet

Tableau 4 Interactions médicamenteuses : Variations des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré en présence de l'emtricitabine¹

Médicament coadministré	Posologie du médicament coadministré (mg)	Posologie de l'emtricitabine (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré ² (IC 90 %)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Ténofovir DF	300 une fois par jour x 7 jours	200 une fois par jour x 7 jours	17	↔	↔	↔
Zidovudine	300 deux fois par jour x 7 jours	200 une fois par jour x 7 jours	27	↑ 17 (↑ 0 à ↑ 38)	↑ 13 (↑ 5 à ↑ 20)	↔
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	↔	↔	S.O.
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	↔	↔	S.O.
Stavudine	40 x 1	200 x 1	6	↔	↔	S.O.

1. Toutes les études sur les interactions médicamenteuses ont été menées sur des volontaires en santé.
2. Augmentation = ↑ ; Diminution = ↓ ; Aucun effet = ↔ ; S.O. = Sans objet

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

EMTRIVA est réservé aux patients âgés de plus de 18 ans; il est administré par voie orale une fois par jour en une dose de 200 mg, pendant ou en dehors des repas.

Adaptation de la dose chez des patients atteints d'insuffisance rénale

Des expositions médicamenteuses beaucoup plus importantes se sont produites lorsque l'EMTRIVA était administré à des patients atteints d'insuffisance rénale grave (cf. **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, populations particulières et états pathologiques**). Par conséquent, l'intervalle entre les administrations d'EMTRIVA doit être adapté, conformément aux recommandations indiquées dans le tableau 5, chez les patients dont le taux initial de clairance de la créatinine est inférieur à 50 ml/min. L'innocuité et l'efficacité de ces recommandations sur l'adaptation de l'intervalle entre les administrations n'ont pas fait l'objet d'une évaluation clinique. Toutefois, la réponse clinique au traitement ainsi que la fonction rénale doivent être étroitement surveillées chez ces patients.

Tableau 5 Adaptation de l'intervalle entre les doses chez les patients atteints d'insuffisance rénale

	Clairance de la créatinine (ml/min)			
	≥ 50	30 à 49	15 à 29	Moins de 15 (y compris les patients nécessitant des traitements d'hémodialyse) ¹
Posologie et intervalles recommandés entre les doses	200 mg toutes les 24 heures	200 mg toutes les 48 heures	200 mg toutes les 72 heures	200 mg toutes les 96 heures

1. Patients traités par hémodialyse : Si le dosage a lieu le jour d'un traitement de dialyse, administrer la dose après la dialyse.

SURDOSAGE

Il n'existe aucun antidote connu à l'EMTRIVA. On dispose d'une expérience clinique limitée concernant l'administration de doses d'EMTRIVA supérieures à la dose thérapeutique. Lors d'une étude clinique de pharmacologie, onze patients ont reçu des doses uniques de 1 200 mg d'emtricitabine. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les effets de doses plus élevées sont inconnus.

En cas de surdosage, il faut surveiller l'apparition de manifestations toxiques chez le patient et un traitement de soutien standard doit être administré, au besoin. Les traitements d'hémodialyse éliminent environ 30 % de la dose d'emtricitabine sur une période de dialyse de 3 heures qui commence moins de 1,5 heure après l'administration d'emtricitabine (débit sanguin de 400 ml/min et débit de 600 ml/min de dialysat). Toutefois, un seul traitement n'affecte pas de manière importante la C_{max} ou l'ASC de l'emtricitabine. On ignore si l'emtricitabine peut être éliminé par dialyse péritonéale.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'emtricitabine, un analogue nucléosidique synthétique de la cytosine, est phosphorylé par les enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine 5'-triphosphate. L'emtricitabine 5'-triphosphate inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 en faisant compétition au substrat de la désoxycytidine-5'-triphosphate naturelle et en étant incorporée dans l'ADN viral naissant, ce qui cause la terminaison de la chaîne. L'emtricitabine 5'-triphosphate est un faible inhibiteur des polymérases α , β et ϵ de l'ADN des mammifères et de la polymérase γ de l'ADN mitochondrial.

L'emtricitabine présentait une activité antivirale in vitro contre les variantes A, B, C, D, E, F et G du VIH (les valeurs de CI_{50} (concentration inhibitrice à 50 %) allaient de 0,007 à 0,075 μM) et présentait une activité antivirale spécifique contre le VIH-2 (les valeurs de CI_{50} allaient de 0,007 à 1,5 μM).

Pharmacodynamie

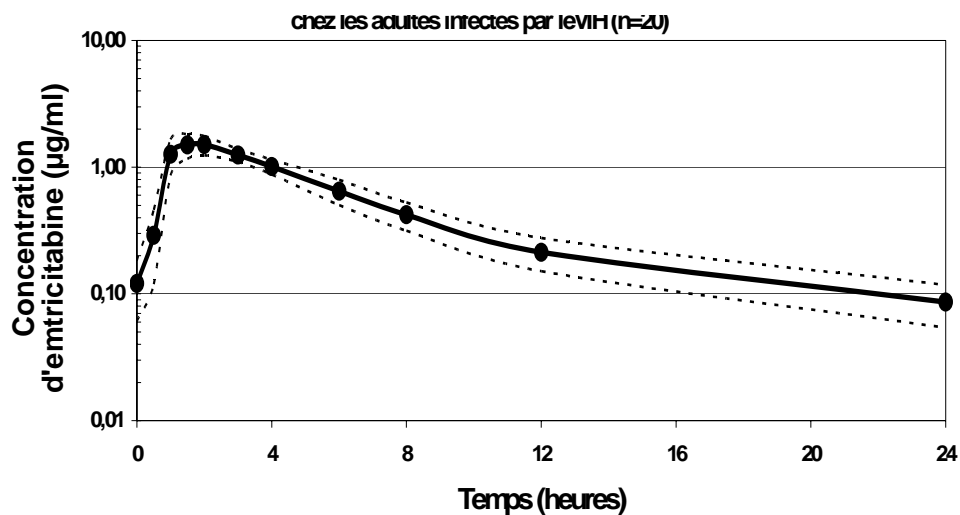
L'activité in vivo de l'emtricitabine a été évaluée lors de deux essais cliniques au cours desquels 101 patients ont reçu de 25 à 400 mg par jour d'EMTRIVA en monothérapie pendant 10 à 14 jours. On a constaté un effet antiviral lié à la dose, avec une baisse médiane de l'ARN du VIH-1 plasmatique initiale de 1,3 \log_{10} à une dose de 25 mg une fois par jour et de 1,7 \log_{10} à 1,9 \log_{10} à une dose de 200 mg une fois par jour ou deux fois par jour.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'emtricitabine a été évaluée chez des volontaires sains et chez des patients infectés par le VIH. La pharmacocinétique de l'emtricitabine est similaire chez ces populations.

La figure 1 illustre le profil de la concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre de l'emtricitabine en fonction du temps chez 20 patients infectés par le VIH et traités par EMTRIVA.

Figure 1 Concentrations plasmatiques moyennes ($\pm 95\%$ IC) de l'emtricitabine à l'état d'équilibre chez des patients adultes infectés par le VIH (N = 20)



Absorption

L'emtricitabine est absorbé de manière rapide et importante après administration orale et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 1 à 2 heures après l'administration. Après l'administration par voie orale de doses multiples d'EMTRIVA à 20 patients infectés par le VIH, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'emtricitabine à l'état d'équilibre (moyenne \pm ET) était de $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$ et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps sur un intervalle de 24 heures entre les doses (ASC) était de $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. La

concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre 24 heures après l'administration était de 0,09 µg/ml. La biodisponibilité absolue de l'EMTRIVA était de 93 %.

La pharmacocinétique de l'emtricitabine en doses multiples est proportionnelle à la dose sur un intervalle de posologie de 25 à 200 mg.

Effets de la consommation de nourriture sur l'absorption orale

EMTRIVA peut être pris au cours ou en dehors des repas. L'exposition systémique à l'emtricitabine (ASC) est demeurée inchangée alors que la concentration plasmatique maximale (C_{max}) diminuait de 29 % lorsque l'EMTRIVA était pris avec de la nourriture (repas riche en lipides d'environ 1 000 calories).

Distribution

La liaison *in vitro* de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines était inférieure à 4 % et indépendante de la concentration sur un intervalle allant de 0,02 à 200 µg/ml. À la concentration plasmatique maximale, le rapport moyen des concentrations plasma / sang était d'environ 1,0 et le rapport moyen des concentrations sperme / plasma était d'environ 4,0.

Métabolisme

Les études *in vitro* indiquent que l'emtricitabine n'inhibe pas les enzymes du CYP450 humain. Suivant l'administration de ¹⁴C-emtricitabine, la dose était complètement récupérée dans les urines (environ 86 %) et les fèces (environ 14 %). Treize pour cent (13 %) de la dose ont été récupérés dans les urines sous forme de trois métabolites présumés. 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). Aucun autre métabolite n'a pu être identifié.

Élimination

La demi-vie plasmatique de l'emtricitabine est d'environ 10 heures. La clairance rénale de l'emtricitabine est supérieure à la clairance de la créatinine estimée, ce qui semble indiquer que l'élimination s'effectue à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Il peut y avoir une compétition pour l'élimination avec d'autres composés également éliminés par voie rénale.

Populations particulières et états pathologiques

Sexe et groupes ethniques

La pharmacocinétique de l'emtricitabine était comparable chez les hommes et les femmes et aucune différence pharmacocinétique n'a été identifiée par rapport à l'origine ethnique.

Pédiatrie

EMTRIVA n'a pas été approuvé pour les patients de moins de dix-huit ans.

Patients gériatriques (65 ans et plus)

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique relativement aux personnes âgées.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'emtricitabine est modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (**cf. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou une insuffisance rénale en phase terminale (IRT) nécessitant une dialyse, la C_{max} et l'ASC de l'emtricitabine ont été augmentées en raison de la diminution de la clairance rénale (tableau 6). On recommande que l'intervalle entre les administrations d'EMTRIVA soit adapté chez les patients dont la clairance de créatinine est inférieure à 50 ml/min ou chez les patients au stade d'IRT nécessitant une dialyse (**cf. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques moyens ± ET chez les patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	Plus de 80 (N = 6)	50–80 (N = 6)	30–49 (N = 6)	Moins de 30 (N = 5)	IRT ¹ Moins de 30 (N = 5)
Taux initial de clairance de la créatinine (ml/min)	107 ± 21	59,8 ± 6,5	40,9 ± 5,1	22,9 ± 5,3	8,8 ± 1,4
C_{max} (µg/ml)	2,2 ± 0,6	3,8 ± 0,9	3,2 ± 0,6	2,8 ± 0,7	2,8 ± 0,5
ASC (µg h/ml)	11,8 ± 2,9	19,9 ± 1,1	25,1 ± 5,7	33,7 ± 2,1	53,2 ± 9,9
CL/F (ml/min)	302 ± 94	168 ± 10	138 ± 28	99 ± 6	64 ± 12
CLr (ml/min)	213 ± 89	121 ± 39	69 ± 32	30 ± 11	S.O. ²

1. Patients atteints d'IRT nécessitant des traitements d'hémodialyse.
2. S.O. = sans objet

Hémodialyse

Les traitements d'hémodialyse éliminent environ 30 % de la dose d'emtricitabine sur une période de dialyse de 3 heures qui commence moins de 1,5 heure après l'administration d'emtricitabine (débit sanguin de 400 ml/min et débit de 600 ml/min de dialysat). Toutefois, un seul traitement n'affecte pas la C_{max} ou l'ASC de l'emtricitabine de manière importante. On ignore si l'emtricitabine peut être éliminé par dialyse péritonéale.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, l'emtricitabine n'est pas métabolisé par les enzymes du foie, ce qui pourrait diminuer l'impact d'une insuffisance hépatique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer les capsules d'EMTRIVA (emtricitabine) à une température de 15 à 30 °C (59 à 86 °F).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Chaque capsule d'EMTRIVA contient 200 mg d'emtricitabine ainsi que les ingrédients inactifs suivants : crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone. Les capsules d'EMTRIVA sont des capsules de gélatine dure de taille 1 et portent l'inscription « 200 mg » à l'encre noire sur la coiffe bleue et l'inscription « GILEAD » et le logo de la société à l'encre noire sur le corps blanc. EMTRIVA est emballé en flacons de 30 capsules munis de fermetures scellées par induction à l'épreuve des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique : emtricitabine

EMTRIVA (le nom commercial de l'emtricitabine) est un analogue nucléosidique synthétique doté d'une activité contre la transcriptase inverse du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).

Nom chimique :

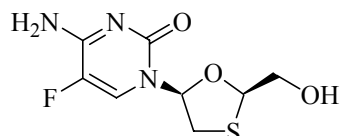
5-fluoro-1-(2*R*,5*S*)-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine.

L'emtricitabine est l'énantiomère (-) d'un analogue thio de la cytidine, qui diffère des autres analogues de la cytidine par la présence d'un fluor à la position 5.

Formule moléculaire : C₈H₁₀FN₃O₃S

Poids moléculaire : 247,24 g/mole

Formule développée :



Propriétés physiochimiques : L'emtricitabine est une poudre cristalline de blanche à blanc cassé avec une solubilité d'environ 112 mg/ml dans l'eau à 25 °C. Le log P de l'emtricitabine est de -0,43 et le pKa est de 2,65.

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographique, organisation et résultats de l'essai

Étude 301A : EMTRIVA (une fois par jour) + Didanosine (une fois par jour) + Éfavirenz (une fois par jour) par rapport à la stavudine (deux fois par jour) + didanosine (une fois par jour) + Éfavirenz (une fois par jour)

L'étude 301A était une étude comparative, multicentrique, en double-aveugle contre placebo, se déroulant sur une période de 48 semaines ayant pour but de comparer l'EMTRIVA (200 mg une fois par jour) en association avec la didanosine et l'éfavirenz par rapport à un traitement à la stavudine, à la didanosine et à l'éfavirenz chez 571 patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral. Les patients avaient un âge moyen de 36 ans (de 18 à 69 ans); parmi eux, 85 % étaient de sexe masculin, 52 % étaient de race blanche, 16 % étaient d'origine afro-américaine et 26 % étaient d'origine hispanique. Les patients présentaient une numération lymphocytaire CD4 moyenne initiale de 318 cellules/mm³ (de 5 à 1 317) et une concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN VIH-1 de 4,9 log₁₀ copies/ml (de 2,6 à 7,0). Trente-huit pour cent (38 %) des patients présentaient des charges virales initiales supérieures à 100 000 copies/ml et 31 % présentaient une numération lymphocytaire CD4 inférieure à 200 cellules/ml. Les résultats de ce traitement sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 Résultats du traitement randomisé à la semaine 48 (étude 301A)

Résultat à la semaine 48	EMTRIVA + didanosine + éfavirenz (N = 286)	Stavudine+ didanosine+ éfavirenz (N = 285)
Répondeur ¹	81 % (78 %)	68 % (59 %)
Échec virologique ²	3 %	11 %
Décès	0 %	< 1 %
Retrait de l'étude en raison d'effets secondaires	7 %	13 %
Retrait de l'étude pour d'autres raisons ³	9 %	8 %

1. Patients ayant atteint et maintenu une concentration confirmée en ARN du VIH-1 inférieure à 400 copies/ml (moins de 50 copies/ml) jusqu'à la semaine 48.
2. Comprend les patients qui n'ont pas atteint la suppression virologique ou qui ont connu un rebond après avoir atteint la suppression virologique.
3. Comprend les patients perdus de vue pour le suivi, les désistements, les non-observances thérapeutiques, les violations de protocole et d'autres raisons.

L'augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la numération lymphocytaire CD4 était de 168 cellules/mm³ pour le groupe EMTRIVA et de 134 cellules/mm³ pour le groupe stavudine.

Au cours des 48 semaines de traitement pour le groupe EMTRIVA, cinq patients (1,7 %) avaient subi un nouvel événement répertorié dans la classe C des CDC américains (Centre pour la prévention et le contrôle des maladies) par rapport à sept patients (2,5 %) pour le groupe stavudine.

Étude 303 : EMTRIVA (une fois par jour) + traitement de base stable (TBS) par rapport à la lamivudine (deux fois par jour) + TBS

L'étude 303 était une étude ouverte, multicentrique et contrôlée activement sur une période de 48 semaines, ayant pour but de comparer l'EMTRIVA (200 mg une fois par jour) à la lamivudine, en association avec la stavudine ou la zidovudine et un inhibiteur de la protéase ou un « INNTI » chez 440 patients qui recevaient un traitement antirétroviral triple comprenant de la lamivudine pendant au moins 12 semaines avant de participer à l'étude et qui présentaient une concentration en ARN VIH-1 inférieure ou égale à 400 copies/ml.

Les patients étaient randomisés 1 pour 2 pour continuer le traitement avec la lamivudine (150 mg deux fois par jour) ou passer à l'EMTRIVA (200 mg une fois par jour). Tous les patients ont continué de recevoir leur traitement de base stable. Les patients avaient un âge moyen de 42 ans (de 22 à 80 ans); parmi eux, 86 % étaient de sexe masculin, 64 % étaient de race blanche, 21 % étaient d'origine afro-américaine et 13 % étaient d'origine hispanique. Les patients présentaient une numération lymphocytaire CD4 moyenne initiale de 527 cellules/mm³ (de 37 à 1 909) et une concentration plasmatique médiane initiale de l'ARN VIH-1 de 1,7 log₁₀ copies/ml (de 1,7 à 4,0).

La durée médiane du traitement antirétroviral antérieur était de 27,6 mois. Les résultats de ce traitement sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 Résultats du traitement randomisé à la semaine 48 (étude 303)

Résultat à la semaine 48	EMTRIVA + ZDV / d4T + INNTI / IP (N = 294)	Lamivudine + ZDV / d4T + INNTI / IP (N = 146)
Répondeur ¹	77 % (67 %)	82 % (72 %)
Échec virologique ²	7 %	8 %
Décès	0 %	< 1 %
Retrait de l'étude en raison d'effets secondaires	4 %	0 %
Retrait de l'étude pour d'autres raisons ³	12 %	10 %

1. Patients ayant atteint et maintenu une concentration confirmée en ARN VIH-1 inférieure à 400 copies/ml (moins de 50 copies/ml) jusqu'à la semaine 48.
2. Comprend les patients qui n'ont pas atteint la suppression virologique ou qui ont connu un rebond après avoir atteint la suppression virologique.
3. Comprend les patients perdus de vue pour le suivi, les désistements, les non-observances thérapeutiques, les violations de protocole et d'autres raisons.

L'augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la numération lymphocytaire CD4 était de 29 cellules/mm³ pour le groupe EMTRIVA et 61 cellules/mm³ pour le groupe lamivudine. Au cours des 48 semaines de traitement pour le groupe EMTRIVA, deux patients (0,7 %) avaient subi un nouvel événement répertorié dans la classe C des CDC américains (Centres pour la prévention et le contrôle des maladies) par rapport à deux patients (1,4 %) pour le groupe lamivudine.

Études de biodisponibilité comparative :

Une étude ouverte, randomisée, à trois volets croisés a été menée avec des volontaires (17 hommes et 7 femmes) afin d'établir la bioéquivalence de deux formes posologiques d'emtricitabine, soit une capsule de 200 mg (forme posologique définitive pour la commercialisation) et une capsule de 100 mg (forme posologique pour l'essai clinique), et afin de déterminer l'effet d'un repas riche en lipides sur la biodisponibilité de l'emtricitabine administrée sous forme d'une capsule de 200 mg. Trois doses uniques de 200 mg d'emtricitabine ont été administrées à chaque sujet de manière aléatoire avec des séquences équilibrées : deux capsules de 100 mg d'emtricitabine, administrées à jeun (traitement A), une capsule de 200 mg d'emtricitabine administrée à jeun (traitement B) ou une capsule de 200 mg d'emtricitabine administrée après un repas riche en lipides (traitement C).

La formulation de la capsule de 200 mg d'emtricitabine (forme posologique définitive pour la commercialisation) était bioéquivalente à la formulation de la capsule de 100 mg d'emtricitabine utilisée dans le cadre d'études cliniques clés. L'administration du médicament au cours d'un repas riche en lipides a entraîné une diminution de C_{max} moyen d'environ 29 % et une augmentation du t_{max} moyen d'environ 1,5 heure, mais n'a pas eu d'incidence sur la mesure (ASC_T, ASC_I) de la biodisponibilité systémique de la formulation de capsule de 200 mg d'emtricitabine. Les données des études de biodisponibilité comparative sont présentées dans les tableaux 9 et 10.

Tableau 9 Résultats de l'étude de biodisponibilité comparative FTC-111

Emtricitabine (200 mg) Provenant des valeurs non corrigés pour l'activité Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test¹ 1 capsule de 200 mg d'emtricitabine (à jeun)	Référence² 2 capsules de 100 mg d'emtricitabine (à jeun)	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (µg·h/ml)	9,11 9,32 (22 %)	8,92 9,12 (22 %)	102,1	98,0–106,4
ASC _I (µg·h/ml)	9,46 9,66 (21 %)	9,31 9,50 (21 %)	101,7	97,9–105,6
C _{max} (µg/ml)	1,95 2,01 (26 %)	1,82 1,89 (29 %)	107,3	99,9–115,3
T _{max} ³ (h)	S.O. ⁵ 1,00 (0,75, 1,51)	S.O. ⁵ 1,26 (0,75, 2,0)		
T _½ ⁴ (h)	S.O. ⁵ 5,89 (18 %)	S.O. ⁵ 6,17 (15 %)		

1. Abbott Pharmaceuticals; North Chicago, IL, États-Unis; Lot TP-0006-00205
2. Mallinckrodt-Hobart; Hobart, NY, États-Unis; Lot TP-0006-00120
3. Exprimé sous forme de médiane (plage).
4. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %).
5. S.O. = sans objet.

Tableau 10 Résultats de l'étude de biodisponibilité comparative FTC-111

Emtricitabine (200 mg) Provenant des valeurs non corrigés pour l'activité Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test¹ 1 capsule de 200 mg d'emtricitabine (pendant un repas)	Référence¹ 1 capsule de 200 mg d'emtricitabine (à jeun)	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (µg·h/ml)	8,28 8,38 (16 %)	9,11 9,32 (22 %)	90,9	86,6–95,8
ASC _I (µg·h/ml)	8,59 8,69 (15 %)	9,46 9,66 (21 %)	90,8	86,3–95,4
C _{max} (µg/ml)	1,40 1,42 (17 %)	1,95 2,01 (26 %)	72,0	66,7–77,8
T _{max} ² (h)	S.O. ⁴ 2,51 (1,51, 4,00)	S.O. ⁴ 1,00 (0,75, 1,51)		
T _½ ³ (h)	S.O. ⁴ 5,54 (7 %)	S.O. ⁴ 5,89 (18 %)		

1. Abbott Pharmaceuticals; North Chicago, IL, États-Unis; Lot TP-0006-00205
2. Exprimé sous forme de médiane (plage).
3. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %).
4. S.O. : sans objet.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

MICROBIOLOGIE

Mécanisme d'action

L'emtricitabine, un analogue nucléosidique synthétique de la cytosine, est phosphorylé par les enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine 5'-triphosphate. L'emtricitabine 5'-triphosphate inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 en faisant compétition au substrat de la désoxycytidine-5'-triphosphate naturelle et en étant incorporée dans l'ADN viral naissant, ce qui cause la terminaison de la chaîne. L'emtricitabine 5'-triphosphate est un faible inhibiteur des polymérase α , β et ϵ de l'ADN des mammifères et de la polymérase γ de l'ADN mitochondrial.

Activité antivirale in vitro :

L'activité antivirale in vitro de l'emtricitabine contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH a été évaluée sur des lignées de cellules lymphoblastoïdes, la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et sur les cellules mononucléées du sang périphérique. Les valeurs de CI_{50} (concentration inhibitrice à 50 %) de l'emtricitabine étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 μ M (0,0003-0,158 μ g/ml). Des effets qui vont d'additifs à synergiques ont été observés dans le cadre d'études associant l'emtricitabine à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir, lamivudine, stavudine, ténofovir, zalcitabine, zidovudine), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (délavirdine, éfavirenz, névirapine) et des inhibiteurs de la protéase (amprénavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). La plupart de ces associations médicamenteuses n'ont pas été étudiées chez l'être humain. L'emtricitabine présentait une activité antivirale in vitro contre les variantes A, B, C, D, E, F et G du VIH (les valeurs de CI_{50} étaient comprises entre 0,007 à 0,075 μ M) et démontrait une activité antivirale spécifique contre le VIH-2 (les valeurs de CI_{50} étaient comprises entre 0,007 à 1,5 μ M).

Pharmacorésistance in vitro

Des isolats de VIH résistants à l'emtricitabine ont été sélectionnés in vitro. Des analyses génotypiques de ces isolats ont démontré que la sensibilité réduite à l'emtricitabine était associée à une mutation du gène de la transcriptase inverse du VIH au niveau du codon 184, qui se traduit par la substitution de la méthionine par la valine ou l'isoleucine, des acides aminés (M184V/I).

Pharmacorésistance in vivo

Des isolats de VIH résistants à l'emtricitabine ont été prélevés chez certains patients traités par l'emtricitabine seul ou en association avec d'autres agents antirétroviraux. Au cours d'une étude clinique, des isolats viraux provenant de 38 % des patients naïfs de traitement et génotypés ont indiqué la présence de la mutation M184V/I du gène de la transcriptase inverse du VIH, laquelle confère une résistance à l'emtricitabine.

Résistance croisée

Une résistance croisée a été reconnue parmi certains inhibiteurs de la transcriptase inverse de la famille des analogues nucléosidiques. Les isolats résistants à l'emtricitabine (M184V/I) ont présenté une résistance croisée à la lamivudine et à la zalcitabine, mais ont conservé une sensibilité à l'abacavir, à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir, à la zidovudine ainsi qu'aux INNTI (la délavirdine, l'éfavirenz et la névirapine). Les isolats de VIH-1 comprenant la mutation K65R et sélectionnés in vivo par l'abacavir, la didanosine, le ténofovir et la zalcitabine

présentaient une sensibilité réduite à l'inhibition par l'emtricitabine. Les virus hébergeant des mutations conférant une sensibilité réduite à la stavudine et à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, ou K219Q/E/N) ou à la didanosine (L74V) sont demeurés sensibles à l'emtricitabine. Les isolats de VIH-1 comprenant la mutation K103N associés à la résistance aux INNTI étaient sensibles à l'emtricitabine.

TOXICOLOGIE

Carcinogénèse

Lors d'études de cancérogénicité à long terme sur l'emtricitabine administré par voie orale, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs liées au médicament n'a été constatée chez les souris à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg/jour (26 fois l'exposition humaine à la dose thérapeutique de 200 mg/jour) ou chez les rats à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (31 fois l'exposition humaine à la dose thérapeutique).

Mutagenèse

L'emtricitabine n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test de Ames) et les tests des lymphomes et des micronoyaux chez la souris.

Baisse de la fertilité

L'emtricitabine n'a pas eu d'incidence sur la fertilité de rats mâles à des niveaux d'exposition environ 140 fois plus élevés ou chez les souris mâles ou femelles à des niveaux d'exposition environ 60 fois plus élevés (ASC) que chez les humains à la dose quotidienne recommandée de 200 mg. La fertilité était normale chez la progéniture de souris exposées quotidiennement depuis avant la naissance (in utero) jusqu'à la maturité sexuelle à des niveaux d'exposition quotidienne (ASC) environ 60 fois plus élevés que chez les humains à la dose quotidienne recommandée de 200 mg.

Grossesse

Aucune augmentation de l'incidence d'anomalies et de malformations fœtales n'a été constatée lors d'études sur la toxicité embryo-fœtale portant sur l'emtricitabine à des niveaux d'exposition (ASC) environ 60 fois plus élevés chez les souris et environ 120 fois plus élevés chez les lapins que chez les humains à la dose quotidienne recommandée. Toutefois, aucune étude comparative adéquate n'a été conduite chez des femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir la réaction humaine, il est recommandé que les femmes enceintes ne prennent de l'EMTRIVA que si cela est absolument nécessaire.

Registre des grossesses sous antirétroviraux

Un registre des grossesses sous antirétroviraux a été ouvert afin d'assurer le suivi des effets sur le fœtus chez les femmes enceintes qui reçoivent un traitement à l'emtricitabine. Nous encourageons les fournisseurs de soins de santé à enregistrer les patientes en appelant le 1-800-258-4263.



GS9427-G0701-29-005

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **Emtriva**^{MC}

(capsules d'emtricitabine)

Le présent dépliant, qui constitue la 3^e partie d'une monographie de produit publiée lorsque EMTRIVA a été approuvé pour la vente au Canada, est conçu spécialement pour les consommateurs. Le présent dépliant est un résumé et n'inclut pas tous les renseignements pertinents concernant EMTRIVA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Utilisation du médicament :

- EMTRIVA est un type de médicament appelé « inhibiteur analogue nucléotidique de la transcriptase inverse (IANTI) du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ».
- EMTRIVA est toujours utilisé en association avec d'autres médicaments anti-VIH pour traiter les personnes infectées par le VIH.
- EMTRIVA est réservé aux patients âgés de plus de 18 ans. EMTRIVA n'a pas été étudié en détail chez les enfants de moins de 18 ans ou chez les adultes de plus de 65 ans.

Effets du médicament :

- EMTRIVA aide à bloquer la transcriptase inverse du VIH, une enzyme dont le VIH a besoin pour se multiplier. EMTRIVA diminue la quantité de VIH présente dans le sang (charge virale).
- EMTRIVA ne guérit pas une infection causée par le VIH ou le SIDA. Les effets à long terme d'EMTRIVA sont actuellement inconnus. Les personnes prenant de l'EMTRIVA peuvent encore contracter des infections opportunistes et d'autres affections associées à l'infection par le VIH. Les infections opportunistes se développent à cause de l'affaiblissement du système immunitaire.
- EMTRIVA peut également aider à augmenter le nombre de cellules T, appelées « cellules CD4 », qui jouent un rôle important dans la régulation du système immunitaire.
- **EMTRIVA ne réduit pas le risque de transmission sexuelle ou sanguine du VIH à**

d'autres personnes (contamination sexuelle, partage d'aiguilles contaminées ou contact avec votre sang). Pour votre santé et celle des autres, il est important de pratiquer une sexualité à risques réduits en utilisant toujours des condoms en latex ou en polyuréthane ou autres barrières afin de réduire le risque de contact sexuel avec le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang. Il ne faut jamais utiliser ou partager des aiguilles usagées.

Contre-indications :

- Ne prenez pas EMTRIVA si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients (**Consulter la section Ingrédients non médicinaux**).

Ingrédient médicinal:

Emtricitabine

Ingrédients non médicinaux:

Crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone.

L'enveloppe de la capsule contient de la gélatine.

Formes posologiques :

EMTRIVA est offert en capsules. Chaque capsule contient 200 mg d'emtricitabine ainsi que des ingrédients inactifs. Les capsules d'EMTRIVA portent l'inscription « 200 mg » en noir sur la coiffe bleue et l'inscription « GILEAD » et le logo de la société en noir sur le corps blanc.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Certaines personnes qui ont pris des analogues nucléotidiques tels qu'EMTRIVA ont développé un trouble grave appelé « acidose lactique » (accumulation d'un acide dans le sang) et une affection appelée « hépatotoxicité » (trouble grave du foie) avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose (gras dans le foie). Des cas mortels ont été rapportés. L'acidose lactique constitue une urgence médicale et doit être traitée à l'hôpital.

Si vous êtes infecté(e) par le virus de l'hépatite B (inflammation du foie), vous aurez peut-être une « poussée » d'hépatite B au cours de laquelle la maladie réapparaît subitement de manière plus grave que précédemment si vous arrêtez de prendre EMTRIVA. Si vous êtes infecté(e) par le VIH et le VHB, votre médecin surveillera votre état de santé pendant plusieurs mois suivant l'arrêt du traitement par EMTRIVA. Ce médicament ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser EMTRIVA si :

- ***Vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous allaitez :*** Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre d'EMTRIVA, sauf si ce médicament vous est spécialement indiqué par votre médecin. Il est actuellement déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leurs nourrissons, peu importe les circonstances, afin d'éviter la transmission de la maladie. Par conséquent, il est déconseillé aux femmes d'allaiter leurs nourrissons alors qu'elles prennent de l'EMTRIVA.
- ***Vous souffrez d'autres troubles médicaux :*** Vous devez informer votre médecin de tout autre trouble médical, en particulier si vous souffrez de problèmes au foie (inflammation du foie) ou aux reins.
- ***Vous prenez d'autres médicaments :*** Certains médicaments peuvent interagir les uns avec les autres, qu'ils soient pris sous ordonnance ou en vente libre, y compris les suppléments nutritionnels.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS

Vous devez informer votre médecin si vous prenez d'autres médicaments.

USAGE INDIQUÉ DU MÉDICAMENT

Vous devez rester sous la surveillance d'un médecin pendant que vous prenez de l'EMTRIVA. Vous ne devez pas modifier ou arrêter votre traitement sans consulter d'abord votre médecin.

Suivez exactement les instructions et les doses données par votre médecin.

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour vous réapprovisionner lorsque votre provision d'EMTRIVA commence à baisser. Ceci est très important, car la quantité de virus présente dans votre sang risque d'augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même pour une période très courte. Le virus risque alors de développer une résistance à l'EMTRIVA et pourrait devenir plus difficile à traiter.

Ne prenez que les médicaments prescrits expressément pour vous. Ne donnez EMTRIVA à personne d'autre et ne prenez pas de médicaments prescrits à quelqu'un d'autre.

Dose habituelle

- La dose habituelle d'EMTRIVA est d'une capsule de 200 mg par voie orale (par la bouche) une fois par jour, en association avec d'autres médicaments anti-VIH.
- EMTRIVA peut être pris avec ou sans nourriture.

Surdosage

- Si vous pensez avoir pris une quantité d'EMTRIVA supérieure à la dose prescrite, communiquez immédiatement avec le centre antipoison ou le service des urgences le plus près.

Omission d'une dose

- Si vous oubliez de prendre une dose d'EMTRIVA, prenez-la aussitôt que possible, puis prenez la dose suivante à l'heure prévue.
- Ne doublez pas la dose suivante.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus fréquents causés par l'EMTRIVA sont les suivants : maux de tête, diarrhées, nausées, rougeurs, vomissements,

insomnie et toux. D'autres effets secondaires incluent une décoloration de la peau.

On a observé des changements dans la répartition de la masse adipeuse chez certains patients suivant un traitement antirétroviral. Ces changements peuvent comprendre une augmentation de la quantité de graisse sur le cou et la partie supérieure du dos (« bosse de bison »), sur la poitrine et autour du tronc. Il peut également survenir une perte de masse adipeuse au niveau des jambes, des bras et du visage.

EFFETS SECONDAIRES IMPORTANTS, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptômes ou effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien.
		Cas graves seul.	Dans tous les cas.	
Rare	Effet : Acidose lactique. Symptômes <ul style="list-style-type: none"> Sensation de faiblesse ou de fatigue extrême Douleur musculaire inhabituelle Douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements Sensation de froid, particulièrement aux bras et aux jambes Vertiges ou étourdissements Battement cardiaque rapide ou irrégulier 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	

Très rare	Effet : Hépatotoxicité (graves troubles du foie) avec hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et stéatose (gras dans le foie). Symptômes <ul style="list-style-type: none"> Jaunisse (couleur jaune de la peau ou du blanc des yeux) Urine foncée Décoloration des selles Perte d'appétit pendant au moins plusieurs jours Maux d'estomac (nausées) Douleurs au bas de l'estomac 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	
Très rare	Effet : Poussées de l'infection par l'hépatite B à la suite de l'arrêt du médicament. Symptômes <ul style="list-style-type: none"> Jaunisse (couleur jaune de la peau ou du blanc des yeux) Urine foncée Décoloration des selles Perte d'appétit pendant au moins plusieurs jours Maux d'estomac (nausées) Douleurs au bas de l'estomac 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effets inattendus pendant le traitement à l'EMTRIVA, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONDITIONS d'ENTREPOSAGE

- Tenir l'EMTRIVA et tout autre médicament hors de portée des enfants.
- EMTRIVA doit être entreposé à une température entre 15 et 30 °C.
- Ne gardez pas les médicaments périmés ou inutilisés. Lorsque vous jetez des médicaments, veillez à ce qu'ils ne puissent pas être trouvés par des enfants.

**SIGNALEMENT DES EFFETS
SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Pour surveiller la sécurité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus par le biais du programme Canada Vigilance. Si vous croyez avoir une réaction grave ou inattendue à ce médicament, veuillez en aviser Canada Vigilance.

Téléphone sans frais : 866-234-2345
Télécopieur sans frais : 866-678-6789
En ligne: www.healthcanada.gc.ca/medeffect
Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par la poste :
Centre national Canada Vigilance
Division de l'information sur l'innocuité et
l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des
aliments
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (ON) K1A 0K9

REMARQUE: *Au cas où vous auriez besoin de renseignements concernant la gestion des effets secondaires, veuillez contacter votre prestataire de soins de santé avant de prévenir Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut obtenir le présent document et la monographie de produit intégrale rédigée pour des professionnels de la santé sur le site Web :

www.gilead.ca

ou en faisant la demande auprès du promoteur,
Gilead Sciences, Inc.

(1-866-207-4267)

Le présent dépliant a été rédigé par
Gilead Sciences, Inc.

Dernière révision : Janvier 2008

Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404
États-Unis

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga ON L5N 2W3

TRUVADA, VIREAD et EMTRIVA sont des
marques de commerce déposées de Gilead Sciences,
Inc.

ATRIPLA est une marque de commerce de Bristol-
Myers Squibb et de Gilead Sciences, LLC.

Toutes les autres marques de commerce citées dans
le présent document appartiennent à leurs
propriétaires

©2007 Gilead Sciences, Inc.



GS9427-G0701-29-005