

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Emtriva 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje emtricitabinum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tobolka o rozměrech 19,4 mm x 6,9 mm je tvořena neprůhledným bílým tělem a světle modrým neprůhledným víčkem. Na víčku každé tobolky je černě natištěn text „200 mg“ a na těle je černě natištěno „GILEAD“ a [logo Gilead].

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Emtriva v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky je indikován k léčbě dospělých a dětí ve věku 4 měsíců a starších infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV-1).

Tato indikace je založena na studiích s dosud neléčenými a již léčenými virologicky stabilními pacienty. Neexistují žádné zkušenosti s používáním tohoto přípravku u pacientů, jejichž současný režim je neúspěšný nebo u nichž neuspělo několik léčebných režimů (viz bod 5.1).

Při rozhodování o novém léčebném režimu u pacientů, u nichž již byl antiretrovirový režim neúspěšný, je nutné dobře zvážit typy mutací spojených s různými léčivými přípravky a historii léčby jednotlivých pacientů. Pokud je to možné, je vhodné přistoupit k testování rezistence.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Přípravek Emtriva 200 mg ve tvrdých tobolkách můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Dospělí: Doporučená dávka přípravku Emtriva je jedna tvrdá tobolka 200 mg jednou denně, perorálně.

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku a uplynulo méně než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má co nejdříve užít přípravek Emtriva s jídlem nebo bez jídla a vrátit se k normálnímu rozvrhu dávkování. Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Emtriva a uplynulo více než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván a je téměř čas pro užití další dávky, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale jednoduše se vrátit k obvyklému rozvrhu dávkování.

Jestliže pacient zvrací do 1 hodiny po užití přípravku Emtriva, má užít další dávku. Jestliže pacient zvrací po více než 1 hodině po užití přípravku Emtriva, nemusí užít další dávku.

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti: Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku u pacientů starších 65 let. Pokud však pacient netrpí poruchou funkce ledvin, není potřeba doporučenou denní dávku upravovat.

Porucha funkce ledvin: Emtricitabin je eliminován renální exkrecí a expozice emtricitabinu byla výrazně zvýšena u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Dávku nebo interval mezi dávkami je nutné upravit u všech pacientů, u nichž je clearance kreatininu < 30 ml/min (viz bod 4.4).

Níže uvedená tabulka 1 obsahuje pokyny pro úpravu intervalu mezi dávkami pro 200 mg tvrdé tobolky podle stupně poruchy funkce ledvin. Bezpečnost a účinnost dávkovacího intervalu, který byl nastaven na 72 nebo 96 hodin mezi dávkami u pacientů, u nichž je clearance kreatininu < 30 ml/min, nebyla klinicky hodnocena. Proto je nutné u takových pacientů pozorně sledovat klinickou odpověď na léčbu a funkci ledvin (viz bod 4.4).

Pacientům s poruchou funkce ledvin lze též podávat perorální roztok Emtriva 10 mg/ml a tím snížit denní dávku emtricitabinu. Údaje týkající se perorálního roztoku Emtriva 10 mg/ml najdete v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Tabulka 1: Pokyny pro interval mezi dávkami pro 200 mg tvrdé tobolky upravený podle hodnoty clearance kreatininu

	Clearance kreatininu (ml/min)		
	≥ 30	15 - 29	< 15 (nefunkční ledviny, s nutností přerušované hemodialýzy)*
Doporučený interval mezi dávkami pro tvrdé tobolky 200 mg	Jedna 200 mg tvrdá tobolka každých 24 hodin	Jedna 200 mg tvrdá tobolka každých 72 hodin	Jedna 200 mg tvrdá tobolka každých 96 hodin

* Předpokládá se 3hodinová hemodialýza třikrát týdně, přičemž hemodialýzu je nutné zahájit po uplynutí alespoň dvanácti hodin od podání poslední dávky emtricitabinu.

Nebyla provedena žádná studie u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (*end-stage renal disease, ESRD*), u kterých je prováděna jiná forma dialýzy, např. ambulantní peritoneální dialýza, a není možné doporučit dávkování.

Porucha funkce jater: Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých by bylo možné doporučit dávkování u pacientů s poruchou funkce jater. Nicméně na základě minimálního metabolismu emtricitabinu a vylučování ledvinami je nepravděpodobné, že by bylo zapotřebí u pacientů s poruchou funkce jater upravovat dávkování (viz bod 5.2).

Jestliže se přeruší léčba přípravkem Emtriva u pacientů současně infikovaných HIV a virem hepatitidy B (HBV), je třeba tyto pacienty pozorně sledovat z důvodu exacerbace hepatitidy (viz bod 4.4).

Pediatrická populace: Pro děti ve věku 4 měsíců a starší a dospívající ve věku do 18 let s tělesnou hmotností alespoň 33 kg, kteří jsou schopni tvrdou tobolku spolknout, je doporučená dávka přípravku Emtriva jedna tvrdá tobolka 200 mg denně, perorálně.

Neexistují žádné údaje týkající se účinnosti a k dispozici jsou jenom velmi omezené údaje týkající se bezpečnosti emtricitabinu u dětí mladších 4 měsíců. Proto se nedoporučuje používání přípravku Emtriva u dětí mladších 4 měsíců (farmakokinetické údaje u této věkové skupiny viz bod 5.2).

Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých je možné doporučit dávkování u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin.

Způsob podání

Přípravek Emtriva 200 mg tvrdé tobolky se má užívat jednou denně, perorálně, s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Emtriva je rovněž k dispozici jako perorální roztok 10 mg/ml určený pro děti ve věku 4 měsíců a starší, pro děti a pacienty, kteří nejsou schopni polknout tvrdou tobolku a pro pacienty s poruchou funkce ledvin. Údaje týkající se perorálního roztoku Emtriva 10 mg/ml najdete v příslušném souhrnu údajů o přípravku. Na základě rozdílů v biologické dostupnosti emtricitabinu ve formě tvrdých tobolek a ve formě perorálního roztoku by měl emtricitabin v dávce 240 mg podávaný jako perorální roztok zajistit obdobné plazmatické hladiny, jakých je dosaženo při podání emtricitabinu v dávce 200 mg ve formě tvrdé tobolky (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Emtricitabin se nedoporučuje jako monoterapie při léčbě HIV infekce. Musí být použit v kombinaci s dalšími antiretrovirovými látkami. Informace o antiretrovirových léčivých přípravcích používaných v kombinovaných režimech jsou uvedeny v příslušných souhrnech údajů o přípravcích.

Souběžné podávání jiných léčivých přípravků

Přípravek Emtriva se nemá podávat s jinými léčivými přípravky obsahujícími emtricitabin nebo léčivými přípravky obsahujícími lamivudin.

Oportunní infekce

U pacientů, kterým je podáván emtricitabin nebo kteří podstupují jinou antiretrovirovou léčbu, se mohou i nadále vyvíjet oportunní infekce nebo mohou nastat jiné komplikace HIV infekce. Proto mají být pod klinickým dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů trpících nemocemi souvisejícími s HIV.

Renální funkce

Emtricitabin je vylučován zejména ledvinami glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí. Expozice emtricitabinu může být výrazně zvýšena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), kteří dostávají denní dávku 200 mg emtricitabinu v tvrdých tobolkách nebo 240 mg emtricitabinu ve formě perorálního roztoku. Proto má být u všech pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min upraven interval mezi dávkami (při použití tvrdých tobolek Emtriva 200 mg) nebo snížena denní dávka emtricitabinu (při použití perorálního roztoku Emtriva 10 mg/ml). Bezpečnost a účinnost těchto pokynů pro úpravu intervalu mezi dávkami, uvedených v bodě 4.2, je založena pouze na farmakokinetických údajích a modelech s jednou dávkou a nebyla klinicky hodnocena. Z toho důvodu musí být u pacientů, kterým je emtricitabin podáván v delších intervalech, pozorně sledována klinická odpověď na léčbu a funkce ledvin (viz body 4.2 a 5.2).

Zvýšená opatrnost je nutná, je-li emtricitabin podáván v kombinaci s jinými léčivými přípravky, která jsou vylučována aktivní tubulární sekrecí, protože to může vést ke zvýšení sérových koncentrací emtricitabinu nebo souběžně podávaného léčivého přípravku z důvodu kompetice o cestu eliminace (viz bod 4.5).

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Funkce jater

U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (CART) projevuje zvýšená četnost abnormální funkce jater a je třeba takové pacienty sledovat obvyklým způsobem. U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří užívají

CART, existuje zvýšené riziko vzniku těžkých a případně i smrtelných jaterních nežádoucích příhod. V případě souběžné antivirové léčby hepatitidy B nebo C prostudujte rovněž příslušné souhrny údajů o daném léčivém přípravku.

Pokud se u takových pacientů prokáže exacerpace jaterního onemocnění, musí být zváženo dočasné nebo trvalé přerušení léčby.

Pacienti, kteří jsou současně infikováni HBV

Emtricitabin působí *in vitro* aktivně proti HBV. Dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti emtricitabinu (200 mg tvrdá tobolka jedenkrát denně) u pacientů infikovaných současně HIV a HBV jsou ale omezené. Podávání emtricitabinu u pacientů s chronickou infekcí HBV indukuje v motivu YMDD stejný typ mutace, jaký je pozorován při léčbě lamivudinem. Tato mutace YMDD způsobuje rezistenci jak k emtricitabinu, tak k lamivudině.

Pacienti infikováni současně HIV a HBV mají být pozorně klinicky i laboratorně sledováni po dobu alespoň několika měsíců po skončení léčby emtricitabinem, aby byla vyloučena exacerpace hepatitidy. Takové exacerpace byly zjištěny po přerušení léčby emtricitabinem u pacientů infikovaných HBV bez souběžné HIV infekce a primárně se projeví zvýšenou sérovou hladinou alanin aminotransferázy (ALT) a opětovným výskytem HBV DNA. U některých z těchto pacientů byla reaktivace HBV spojena se závažnějším jaterním onemocněním včetně dekompenzace a selhání jater. Pro určení toho, zda-li opakované zahájení léčby emtricitabinem změní průběh léčebné exacerpace hepatitidy, neexistuje dostatek důkazů. U pacientů s pokročilým onemocněním jater nebo cirhózou se přerušení léčby nedoporučuje, protože exacerpace hepatitidy po přerušení léčby může vést k dekompenzaci jater.

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anémie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktémie, hyperlipazémie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analog nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Relevantní příklady zahrnují cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu musí být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Starší pacienti

Přípravek Emtriva nebyl zkoumán u pacientů starších 65 let. Snížená funkce ledvin je u starších pacientů pravděpodobnější, proto je nutná zvýšená opatrnost při léčbě starších pacientů přípravkem Emtriva.

Pediatrická populace

Kromě nežádoucích účinků vyskytujících se u dospělých v klinických studiích se u pediatrických pacientů infikovaných HIV objevovala častěji anémie a změna zabarvení kůže (viz bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

In vitro emtricitabin nezpomaloval metabolismus zprostředkovaný žádným z následujících lidských izoform CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4. Emtricitabin nezpůsobil inhibici enzymu zodpovídajícího za glukuronidaci. Na základě výsledků těchto pokusů *in vitro* a známé cesty eliminace emtricitabinu jsou velmi málo pravděpodobné interakce emtricitabinu s jinými léčivými přípravky zprostředkované CYP450.

Nebyly zaznamenány žádné klinicky významné interakce při podávání emtricitabinu souběžně s indinavirem, zidovudinem, stavudinem, famciklovirem nebo tenofovir-disoproxil-fumarátem.

Emtricitabin je vylučován primárně glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí. S výjimkou famcikloviru a tenofovir-disoproxil-fumarátu nebyl hodnocen vliv souběžného podávání emtricitabinu s dalšími léčivými přípravky, které jsou vylučovány ledvinami, nebo o nichž je známo, že ovlivňují funkci ledvin. Souběžné podávání emtricitabinu s dalšími léčivými přípravky, které jsou vylučovány aktivní tubulární sekrecí, může vést ke zvýšeným sérovým koncentracím emtricitabinu nebo souběžně podávaného léčivého přípravku z důvodu kompetice o tuto cestu eliminace.

Neexistují dosud žádné klinické zkušenosti se souběžným podáváním cytidinových analog. Z toho důvodu zatím nelze podávání emtricitabinu v kombinaci s lamivudinem pro léčbu HIV infekce doporučit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300 a 1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu spojené s emtricitabinem. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu. Podávání emtricitabinu v těhotenství lze zvážit, pokud je to nezbytně nutné.

Kojení

Bylo prokázáno, že se emtricitabin vylučuje do lidského mateřského mléka. Informace o účincích emtricitabinu na novorozence/děti jsou nedostatečné. Proto se přípravek Emtriva během kojení nemá podávat.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

O účincích emtricitabinu u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky emtricitabinu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Pacienti mají být informováni o tom, že při léčbě emtricitabinem byly zaznamenány závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

V klinických studiích u dospělých infikovaných HIV byly nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky emtricitabinu průjem (14,0 %), bolest hlavy (10,2 %), zvýšená hladina kreatinkinázy (10,2 %) a nauzea (10,0 %). Kromě nežádoucích účinků popsanych u dospělých se v klinických studiích u pediatrických pacientů infikovaných HIV objevovala častěji anemie (9,5 %) a změna zabarvení kůže (31,8 %).

Prerušeni léčby přípravkem Emtriva může být u pacientů současně infikovaných HIV a HBV spojeno s těžkou akutní exacerbací hepatitidy (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Hodnocení nežádoucích účinků z údajů klinických studií je založeno na zkušenostech získaných ze tří studií prováděných u dospělých (n = 1 479) a ze tří studií prováděných u dětí (n = 169). V případě studií u dospělých osob dostávalo 1 039 dosud neléčených a 440 již léčených pacientů emtricitabin (n = 814) nebo jiný léčivý přípravek jako srovnávací přípravek (n = 665) po dobu 48 týdnů v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky.

Nežádoucí účinky pocházející z údajů získaných v klinických studiích a ze zkušeností získaných po uvedení na trh, kde vzniklo podezření (i pouhá možnost), že souvisí s danou léčbou u dospělých, jsou uvedeny dále v tabulce 2 v rozdělení podle orgánových systémů a četnosti. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

Tabulka 2: Tabulkový přehled nežádoucích účinků spojovaných s emtricitabinem na základě zkušeností z klinických studií a zkušeností po uvedení na trh

Četnost	Emtricitabin
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	
Časté:	neutropenie
Méně časté:	anemie ²
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	
Časté:	alergické reakce
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	
Časté:	hypertriacylglycerolemie, hyperglykemie
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	
Časté:	nespavost, neobvyklé sny
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Velmi časté:	bolest hlavy
Časté:	závratě
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Velmi časté:	průjem, nauzea
Časté:	zvýšená hladina amylázy, včetně zvýšené hladiny pankreatické amylázy, zvýšená hladina sérové lipázy, zvracení, bolest břicha, dyspepsie
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	
Časté:	zvýšená hladina sérové aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo zvýšená hladina sérové alaninaminotransferázy (ALT), hyperbilirubinemie
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Časté:	vezikulobulózní vyrážka, pustulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, vyrážka, svědění, kopřivka, změna zabarvení kůže (zvýšená pigmentace) ^{1,2}
Méně časté:	angioedém ³
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	
Velmi časté:	zvýšená hladina kreatinkinázy
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Časté:	bolest, astenie

¹ Další podrobnosti viz bod 4.8, *Popis vybraných nežádoucích účinků*.

- ² Po podání emtricitabinu pediatrickým pacientům se často vyskytovala anémie a velmi často změna zabarvení kůže (zvýšená pigmentace) (viz bod 4.8, *Pediatrická populace*).
- ³ Tento nežádoucí účinek, který byl identifikován po uvedení na trh, nebyl pozorován v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích u dospělých nebo v klinických studiích s emtricitabinem u pediatrických HIV pacientů. Kategorie četnosti méně časté byla odhadnuta podle statistického výpočtu založeného na celkovém počtu pacientů, kteří užívali emtricitabin v těchto klinických studiích (n = 1 563).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Změna zabarvení kůže (zvýšená pigmentace): Změna zabarvení kůže, patrná jako hyperpigmentace zejména na dlaních a/nebo chodidlech, byla většinou mírného charakteru, asymptomatická a bez výraznějšího klinického významu. Mechanismus není znám.

Metabolické parametry: Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivace: Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza: Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Hodnocení nežádoucích účinků u pediatrických pacientů z údajů klinických studií je založeno na zkušenostech získaných ze tří studií prováděných u dětí (n = 169), v nichž dostávalo 123 dosud neléčených a 46 již léčených pediatrických pacientů infikovaných HIV ve věku od 4 měsíců do 18 let emtricitabin v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky.

Kromě nežádoucích účinků popsanych u dospělých (viz bod 4.8, Tabulkový přehled nežádoucích účinků) byly u pediatrických pacientů častěji pozorovány následující nežádoucí účinky: častá anémie (9,5 %) a velmi častá změna zabarvení kůže (zvýšená pigmentace) (31,8 %).

Další zvláštní populace pacientů

Starší pacienti: Přípravek Emtriva nebyl zkoumán u pacientů starších 65 let. Snížená funkce ledvin je u starších pacientů pravděpodobnější, proto je nutná zvýšená opatrnost při léčbě starších pacientů přípravkem Emtriva (viz bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Emtricitabin je eliminován renální exkrecí a expozice emtricitabinu byla výrazně zvýšena u pacientů s poruchou funkce ledvin. Dávku nebo interval mezi dávkami je nutné upravit u všech pacientů, u nichž je clearance kreatininu < 30 ml/min (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Pacienti současně infikovaní HIV/HBV: Nežádoucí účinky u pacientů infikovaných současně HBV jsou podobné jako účinky pozorované u pacientů infikovaných HIV bez současné HBV infekce. Podle očekávání se zvýšené hladiny AST a ALT objevují u těchto pacientů častěji než obecně u HIV infikované populace.

Exacerbace hepatitidy po přerušení léčby: U HIV pacientů současně infikovaných HBV se po přerušení léčby mohou objevit exacerbace hepatitidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Podávání emtricitabinu až do dávky 1 200 mg je spojeno s nežádoucími účinky uvedenými výše (viz bod 4.8).

Pokud dojde k předávkování, mají být u pacienta sledovány příznaky toxicity a v případě potřeby zahájena standardní podpůrná léčba.

Až 30 % dávky emtricitabinu může být odstraněno hemodialýzou. Není známo, zda může být emtricitabin odstraněn peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AF09

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Emtricitabin je syntetický nukleosidový analog cytidinu se specifickým účinkem na HIV-1, HIV-2 a HBV.

Emtricitabin je fosforylován buněčnými enzymy a vzniká emtricitabin 5' trifosfát, který kompetitivně inhibuje reverzní transkriptázu HIV-1, což vede k ukončení DNA řetězce. Emtricitabin je slabý inhibitor savčí DNA polymerázy α , β a ϵ a mitochondriální DNA polymerázy γ .

In vitro emtricitabin neprojevil cytotoxické účinky na periferní krevní mononukleární buňky (*peripheral blood mononuclear cells, PBMCs*), vytvořené buněčné linie lymfocytů a monocytomakrofágů nebo progenitorní buňky kostní dřeně. *In vitro* ani *in vivo* nebyly zaznamenány žádné toxické účinky na mitochondrie.

Antivirová aktivita in vitro: hodnota 50% inhibiční koncentrace (IC_{50}) emtricitabinu oproti laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla v rozmezí 0,0013 až 0,5 $\mu\text{mol/l}$. V kombinovaných studiích emtricitabinu s inhibitory proteázy (PI), nukleosidovými, nukleotidovými a nenukleosidovými analogovými inhibitory HIV reverzní transkriptázy byl zaznamenán aditivní až synergický efekt. Většina těchto kombinací nebyla zkoumána u lidí.

Při testování aktivity s laboratorními kmeny HBV byla hodnota IC_{50} emtricitabinu v rozmezí 0,01 až 0,04 $\mu\text{mol/l}$.

Rezistence: HIV-1 rezistence k emtricitabinu se vyvíjí jako důsledek změn v kodonu 184, následkem čehož se methionin mění na valin (byl pozorován také intermediát izoleucinu) HIV reverzní transkriptázy. Tato HIV-1 mutace byla pozorována *in vitro* a u pacientů infikovaných HIV-1.

Viry rezistentní k emtricitabinu byly křížově rezistentní k lamivudinu, ale zachovaly si citlivost na ostatní nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (*nucleoside reverse transcriptase inhibitors NRTIs*) (zidovudin, stavudin, tenofovir, abakavir a didanosin), na všechny nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs*) a všechny PI. Viry rezistentní k zidovudinu, didanosinu a NNRTI si zachovaly citlivost na emtricitabin (IC_{50} = 0,002 $\mu\text{mol/l}$ až 0,08 $\mu\text{mol/l}$).

Klinická účinnost a bezpečnost

Emtricitabin v kombinaci s ostatními antiretrovirovými látkami, včetně nukleosidových analog, nenukleosidových analog a PI, se v případě HIV infekce ukázal jako účinný při léčbě dosud neléčených a již léčených virologicky stabilních pacientů. Neexistují žádné zkušenosti s používáním emtricitabinu u pacientů, kde není současný režim úspěšný nebo u kterých selhalo více režimů.

Při antiretrovirové léčbě dosud neléčených dospělých byl emtricitabin výrazně účinnější než stavudin, kdy byly oba léčivé přípravky podávány v kombinaci s didanosinem a efavirenzem po dobu 48 týdnů. Pokud se nevyvinula mutace M184V/I, neprokázaly fenotypové analýzy žádné výrazné změny v citlivosti k emtricitabinu.

U již léčených virologicky stabilních dospělých pacientů se ukázalo, že emtricitabin v kombinaci s NRTI (stavudin nebo zidovudin) a PI nebo NNRTI není o nic méně účinný než lamivudin vzhledem k poměru reagujících osob (< 400 kopií/ml) po dobu 48 týdnů (77 % emtricitabin, 82 % lamivudin). Ve druhé studii pak byly z již léčených dospělých pacientů v režimu stabilní vysoce aktivní antiretrovirové terapie (*highly active antiretroviral therapy, HAART*) na bázi PI náhodně vybráni pacienti do dvou skupin. Jedna skupina dostávala jednou denně režim obsahující emtricitabin a druhá skupina pokračovala v PI-HAART režimu. Léčba v délce 48 týdnů ukázala v případě režimu s emtricitabinem stejný podíl pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml (94 % emtricitabin oproti 92 %) a větší podíl pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml (95 % emtricitabin oproti 87 %) v porovnání s pacienty, u nichž pokračoval režim PI-HAART.

Pediatrická populace

U kojenců a dětí starších 4 měsíců většina pacientů dosáhla nebo si udržela úplné potlačení plazmatické HIV-1 RNA po dobu 48 týdnů (89 % dosáhlo ≤ 400 kopií/ml a 77 % dosáhlo ≤ 50 kopií/ml).

Neexistují žádné klinické zkušenosti s používáním emtricitabinu u kojenců mladších 4 měsíců.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Emtricitabin se po perorálním podání rychle a rozsáhle absorbuje, přičemž nejvyšších plazmatických koncentrací dosahuje asi za 1 až 2 hodiny po podání dávky. U 20 HIV infikovaných pacientů, kterým byla podávána dávka 200 mg emtricitabinu ve formě tvrdých tobolek jedenkrát denně, byla ustálená vrcholová plazmatická koncentrace emtricitabinu ($C_{\max}$) $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$, nejnižší koncentrace ($C_{\min}$) $0,09 \pm 0,07$ $\mu\text{g/ml}$ a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace při 24 hodinovém intervalu mezi dávkami (AUC) $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Ustálené nejnižší plazmatické koncentrace dosáhly v porovnání s hodnotami IC_{90} *in vitro* pro anti-HIV aktivitu hodnot přibližně čtyřikrát vyšších.

Absolutní biologická dostupnost emtricitabinu z tvrdých tobolek Emtriva 200 mg byla odhadována na 93 % a absolutní biologická dostupnost z perorálního roztoku Emtriva 10 mg/ml byla odhadována na 75 %.

Pilotní studie u dětí a závěrečná studie bioekvivalence u dospělých prokázala, že perorální roztok Emtriva 10 mg/ml dosahuje přibližně 80 % biologické dostupnosti tvrdých tobolek Emtriva 200 mg. Důvod tohoto rozdílu není znám. Z důvodu tohoto rozdílu v biologické dostupnosti by měla dávka 240 mg emtricitabinu podávaného jako perorální roztok dosahovat podobných plazmatických hodnot jako dávka 200 mg emtricitabinu tvrdé tobolky. Proto mohou děti, jejichž hmotnost dosahuje alespoň 33 kg, dostávat jednu tvrdou tobolku 200 mg denně nebo perorální roztok do maximální dávky 240 mg (24 ml) jednou denně.

Podávání tvrdých tobolek Emtriva 200 mg společně s velmi tučným jídlem nebo podávání perorálního roztoku Emtriva 10 mg/ml s nízkotučným nebo velmi tučným jídlem neovlivnilo systémové působení emtricitabinu ($\text{AUC}_{0-\infty}$); proto mohou být tvrdé tobolky Emtriva 200 mg a perorální roztok Emtriva 10 mg/ml podávány s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

In vitro byla vazba emtricitabinu na lidské plazmatické proteiny < 4 % a probíhala nezávisle na koncentraci v rozmezí 0,02 - 200 $\mu\text{g/ml}$. Poměr střední hodnoty koncentrace plazmy a krve byl přibližně 1,0 a poměr střední hodnoty koncentrace spermatu a plazmy přibližně 4,0.

Zjevný objem distribuce po intravenózním podání emtricitabinu dosahoval $1,4 \pm 0,3$ l/kg, což naznačuje, že emtricitabin se po celém lidském organismu široce distribuuje v buněčných i mimobuněčných tekutinách.

Biotransformace

Metabolismus emtricitabinu je omezený. Biotransformace emtricitabinu zahrnuje oxidaci poloviny thiolu, přičemž vzniká 3'-sulfoxid diastereoisomer (přibližně 9 % dávky), a konjugaci s kyselinou glukuronovou, přičemž vzniká 2'-O-glukuronid (přibližně 4 % dávky).

In vitro emtricitabin netlumil metabolismus léků zprostředkovaný následujícími lidskými izoenzymy CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4.

Emtricitabin rovněž netlumil uridin-5'-difosfoglukuronyl transferázu, enzym zodpovídající za glukuronidaci.

Eliminace

Emtricitabin je primárně vylučován ledvinami, přičemž celá dávka se objeví částečně v moči (přibližně 86 %) a částečně ve stolici (přibližně 14 %). Třináct procent dávky emtricitabinu se objevilo v moči jako tři metabolity. Průměrná systémová clearance emtricitabinu dosahovala 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). Po perorálním podání je poločas eliminace emtricitabinu přibližně 10 hodin.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabinu odpovídají velikosti dávky v rozmezí 25 - 200 mg po jednorázovém nebo opakovaném podání.

Nitrobuněčné farmakokinetické vlastnosti: V rámci klinické studie činil nitrobuněčný poločas emtricitabin-trifosfátu v PBMC 39 hodin. Hladiny nitrobuněčného trifosfátu se zvyšovaly s dávkováním, ale stabilizovaného stavu dosahovaly při dávkách 200 mg a vyšších.

Dospělé osoby s poruchou funkce ledvin

Byly stanoveny farmakokinetické parametry po podání jednorázové dávky 200 mg emtricitabinu tvrdě tobolky 30 HIV neinfikovaným osobám s různým stupněm poruchy funkce ledvin. Osoby byly zařazeny do skupin podle výchozí clearance kreatininu (více než 80 ml/min normální funkce; 50 - 80 ml/min lehká porucha; 30 - 49 ml/min středně těžká porucha; méně než 30 ml/min těžká porucha; méně než 15 ml/min nefunkční ledviny s nutností hemodialýzy).

Systémové působení emtricitabinu (průměr $\pm$ směrodatná odchylka) se zvýšilo z $11,8 \pm 2,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ u osob s normální funkcí ledvin na $19,9 \pm 1,1$ u pacientů s lehkou poruchou, na $25,0 \pm 5,7$ u pacientů se středně těžkou poruchou a na $34,0 \pm 2,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ u pacientů s těžkou poruchou ledvin.

U pacientů s ESRD na hemodialýze se přibližně 30 % dávky emtricitabinu objevilo v průběhu tříhodinové dialýzy v dialyzátu, přičemž dialýza začala 1,5 hodiny po podání emtricitabinu (průtok krve 400 ml/min a průtok dialyzátu přibližně 600 ml/min).

Porucha funkce jater

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabinu nebyly u HBV neinfikovaných osob s různým stupněm poruchy funkce jater studovány. Obecně byly farmakokinetické vlastnosti emtricitabinu u HBV infikovaných osob podobné jako farmakokinetické vlastnosti u zdravých osob a u HIV infikovaných osob.

Věk

Farmakokinetické údaje u starších pacientů (ve věku nad 65 let) nejsou dostupné.

Pohlaví

Ačkoliv byly průměrné hodnoty C_{max} a C_{min} přibližně o 20 % vyšší a průměrné hodnoty AUC o 16 % vyšší u žen v porovnání s muži, nebyl tento rozdíl považován za klinicky významný.

Etnikum

Žádný klinicky důležitý farmakokinetický rozdíl z důvodu etnického původu nebyl zjištěn.

Pediatrická populace

Obecně jsou farmakokinetické vlastnosti emtricitabinu u kojenců, dětí a dospívajících (ve věku 4 měsíců až 18 let) podobné jako farmakokinetické vlastnosti emtricitabinu u dospělých osob.

Průměrná AUC u 77 kojenců, dětí a dospívajících, kterým byla podávána dávka 6 mg/kg emtricitabinu jedenkrát denně ve formě perorálního roztoku nebo kterým byla podávána dávka 200 mg emtricitabinu ve formě tvrdých tobolek jedenkrát denně, byla podobná průměrné AUC u 20 dospělých, kterým byla podávána dávka 200 mg ve formě tvrdých tobolek jedenkrát denně, 10,0 µg·h/ml.

V otevřené, nesrovnávací studii byly získány farmakokinetické údaje u 20 novorozenců HIV infikovaných matek, kteří dostávali ve dvou 4denních cyklech perorální roztok emtricitabinu od prvního týdne života do věku 3 měsíců v dávce 3 mg/kg jednou denně. To je poloviční dávka schválené dávky pro děti ve věku 4 měsíců a starších (6 mg/kg). Zjevná celková tělesná clearance při ustáleném stavu (CL/F) se zvyšovala s věkem v rámci tohoto 3měsíčního období s odpovídajícím snížením AUC. Plazmatická expozice emtricitabinu (AUC) u dětí ve věku do 3 měsíců, kterým bylo podáváno 3 mg/kg emtricitabinu jednou denně byla podobná, jako u denních dávek 6 mg/kg u HIV infikovaných dospělých a dětí ve věku 4 měsíců a starších.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje o emtricitabinu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Krospovidon

Magnesium-stearát (E572)

Mikrokryсталická celulóza (E460)

Povidon (E1201)

Obal tobolky

Želatina

Indigokarmín (E132)

Oxid titaničitý (E171)

Tiskařský inkoust obsahuje

Černý oxid železitý (E172)

Šelak (E904)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Lahvička

4 roky

Blistr

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 30 tvrdých tobolek.

Blistry vyrobené z polychlortrifluorethylenu (PCTFE)/polyethylenu (PE)/polyvinylchloridu (PVC)/hliníku. Jeden blistr obsahuje 30 tvrdých tobolek.

Velikost balení: 30 tvrdých tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/03/261/001

EU/1/03/261/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. října 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 22. září 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Emtriva 10 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku Emtriva obsahuje emtricitabinum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna dávka (24 ml) obsahuje 36 mg methylparabenu (E218), 3,6 mg propylparabenu (E216), 1,2 mg oranžové žlutí (*sunset yellow*) (E110), 480 mg propylenglykolu a 38 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirý roztok má oranžovou až tmavě oranžovou barvu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Emtriva v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky je indikován k léčbě dospělých a dětí ve věku 4 měsíců a starších infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV-1).

Tato indikace je založena na studiích s dosud neléčenými a již léčenými virologicky stabilními pacienty. Neexistují žádné zkušenosti s používáním tohoto přípravku u pacientů, jejichž současný režim je neúspěšný nebo u nichž neuspělo několik léčebných režimů (viz bod 5.1).

Při rozhodování o novém léčebném režimu u pacientů, u nichž již byl antiretrovirový režim neúspěšný, je nutné dobře zvážit typy mutací spojených s různými léčivými přípravky a historii léčby jednotlivých pacientů. Pokud je to možné, je vhodné přistoupit k testování rezistence.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Přípravek Emtriva 10 mg/ml perorální roztok můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Odměrka je součástí balení (viz bod 6.5).

Dospělí: Doporučené dávkování perorálního roztoku Emtriva 10 mg/ml je 240 mg (24 ml) jednou denně.

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku a uplynulo méně než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má co nejdříve užít přípravek Emtriva s jídlem nebo bez jídla a vrátit se k normálnímu rozvrhu dávkování. Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Emtriva a uplynulo více než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván a je téměř čas pro užití další dávky, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale jednoduše se vrátit k obvyklému rozvrhu dávkování.

Jestliže pacient zvrací do 1 hodiny po užití přípravku Emtriva, má užít další dávku. Jestliže pacient zvrací po více než 1 hodině po užití přípravku Emtriva, nemusí užít další dávku.

Tvrdé tobolky Emtriva 200 mg jsou určeny dospělým, dospívajícím a dětem s tělesnou hmotností alespoň 33 kg, kteří jsou schopni tvrdou tobolku spolknout. Údaje týkající se tvrdých tobolek Emtriva 200 mg najdete v příslušném souhrnu údajů o přípravku. Na základě rozdílů v biologické dostupnosti emtricitabinu ve formě tvrdých tobolek a ve formě perorálního roztoku by měl emtricitabin v dávce 240 mg podávaný jako perorální roztok (24 ml) zajistit obdobné plazmatické hladiny, jakých je dosaženo při podání emtricitabinu v dávce 200 mg ve formě tvrdé tobolky (viz bod 5.2).

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti: Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku u pacientů starších 65 let. Pokud však pacient netrpí poruchou funkce ledvin, není potřeba doporučenou denní dávku upravovat.

Porucha funkce ledvin: Emtricitabin je eliminován renální exkrecí a expozice emtricitabinu byla výrazně zvýšena u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Dávku nebo interval mezi dávkami je nutné upravit u všech pacientů, u nichž je clearance kreatininu < 30 ml/min (viz bod 4.4).

Níže uvedená tabulka 1 uvádí denní dávky perorálního roztoku Emtriva 10 mg/ml podle stupně poruchy funkce ledvin. Bezpečnost a účinnost těchto dávek nebyla klinicky vyhodnocena. Proto je nutné u takových pacientů pozorně sledovat klinickou odpověď na léčbu a funkci ledvin (viz bod 4.4).

Pacientům s poruchou funkce ledvin lze též podávat tvrdé tobolky Emtriva 200 mg v upravených dávkovacích intervalech. Údaje týkající se tvrdých tobolek Emtriva 200 mg najdete v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Tabulka 1: Denní dávky perorálního roztoku Emtriva 10 mg/ml upravené podle hodnoty clearance kreatininu

	Clearance kreatininu (ml/min)		
	≥ 30	15 - 29	< 15 (nefunkční ledviny, s nutností přerušované hemodialýzy)*
Doporučené dávkování Emtriva 10 mg/ml perorální roztok každých 24 hodin	240 mg (24 ml)	80 mg (8 ml)	60 mg (6 ml)

* Předpokládá se 3hodinová hemodialýza třikrát týdně, přičemž hemodialýzu je nutné zahájit po uplynutí alespoň dvanácti hodin od podání poslední dávky emtricitabinu.

Nebyla provedena žádná studie u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (*end-stage renal disease, ESRD*), u kterých je prováděna jiná forma dialýzy, např. ambulantní peritoneální dialýza, a není možné doporučit dávkování.

Porucha funkce jater: Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých by bylo možné doporučit dávkování u pacientů s poruchou funkce jater. Nicméně na základě minimálního metabolismu emtricitabinu a vylučování ledvinami je nepravděpodobné, že by bylo zapotřebí u pacientů s poruchou funkce jater upravovat dávkování (viz bod 5.2).

Jestliže se přeruší léčba přípravkem Emtriva u pacientů současně infikovaných HIV a virem hepatitidy B (HBV), je třeba tyto pacienty pozorně sledovat z důvodu exacerbace hepatitidy (viz bod 4.4).

Pediatrická populace: Doporučené dávkování perorálního roztoku Emtriva 10 mg/ml je 6 mg/kg, maximálně do 240 mg (24 ml) jednou denně.

Děti ve věku 4 měsíců a starší, jejichž hmotnost je alespoň 33 kg, mohou užívat jednu tvrdou tobolku 200 mg denně nebo mohou užívat emtricitabin ve formě perorálního roztoku až do maximálně 240 mg jednou denně.

Neexistují žádné údaje týkající se účinnosti a k dispozici jsou jenom velmi omezené údaje týkající se bezpečnosti emtricitabinu u dětí mladších 4 měsíců. Proto se nedoporučuje používání přípravku Emtriva u dětí mladších 4 měsíců (farmakokinetické údaje u této věkové skupiny viz bod 5.2).

Nejsou dostupné žádné údaje, na základě kterých je možné doporučit dávkování u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin.

Způsob podání

Perorální roztok Emtriva 10 mg/ml se má užívat jednou denně, perorálně, s jídlem nebo bez jídla. Odměrka je součástí balení (viz bod 6.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Emtricitabin se nedoporučuje jako monoterapie při léčbě HIV infekce. Musí být použit v kombinaci s dalšími antiretrovirovými látkami. Informace o antiretrovirových léčivých přípravcích používaných v kombinovaných režimech jsou uvedeny v příslušných souhrnech údajů o přípravcích.

Souběžné podávání jiných léčivých přípravků

Přípravek Emtriva se nemá podávat s jinými léčivými přípravky obsahujícími emtricitabin nebo léčivými přípravky obsahujícími lamivudin.

Oportunní infekce

U pacientů, kterým je podáván emtricitabin nebo kteří podstupují jinou antiretrovirovou léčbu, se mohou i nadále vyvíjet oportunní infekce nebo mohou nastat jiné komplikace HIV infekce. Proto mají být pod klinickým dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů trpících nemocemi souvisejícími s HIV.

Renální funkce

Emtricitabin je vylučován zejména ledvinami glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí. Expozice emtricitabinu může být výrazně zvýšena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), kteří dostávají denní dávku 200 mg emtricitabinu v tvrdých tobolkách nebo 240 mg emtricitabinu ve formě perorálního roztoku. Proto má být u všech pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min upraven interval mezi dávkami (při použití tvrdých tobolek Emtriva 200 mg) nebo snížena denní dávka emtricitabinu (při použití perorálního roztoku Emtriva 10 mg/ml). Bezpečnost a účinnost redukováných dávek, uvedených v bodě 4.2, je založena pouze na farmakokinetických údajích a modelech s jednou dávkou a nebyly klinicky vyhodnoceny. Proto má být pozorně sledována klinická odpověď na léčbu a renální funkce u pacientů léčených nižší dávkou emtricitabinu (viz body 4.2 a 5.2).

Zvýšená opatrnost je nutná, je-li emtricitabin podáván v kombinaci s jinými léčivými přípravky, která jsou vylučována aktivní tubulární sekrecí, protože to může vést ke zvýšení sérových koncentrací emtricitabinu nebo souběžně podávaného léčivého přípravku z důvodu kompetice o cestu eliminace (viz bod 4.5).

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti

není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Funkce jater

U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (CART) projevuje zvýšená četnost abnormální funkce jater a je třeba takové pacienty sledovat obvyklým způsobem. U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří užívají CART, existuje zvýšené riziko vzniku těžkých a případně i smrtelných jaterních nežádoucích příhod. V případě souběžné antivirové léčby hepatitidy B nebo C prostudujte rovněž příslušné souhrny údajů o daném léčivém přípravku.

Pokud se u takových pacientů prokáže exacerbace jaterního onemocnění, musí být zváženo dočasné nebo trvalé přerušení léčby.

Pacienti, kteří jsou současně infikováni HBV

Emtricitabin působí *in vitro* aktivně proti HBV. Dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti emtricitabinu (200 mg tvrdá tobolka jedenkrát denně) u pacientů infikovaných současně HIV a HBV jsou ale omezené. Podávání emtricitabinu u pacientů s chronickou infekcí HBV indukuje v motivu YMDD stejný typ mutace, jaký je pozorován při léčbě lamivudinem. Tato mutace YMDD způsobuje rezistenci jak k emtricitabinu, tak k lamivudinu.

Pacienti infikováni současně HIV a HBV mají být pozorně klinicky i laboratorně sledováni po dobu alespoň několika měsíců po skončení léčby emtricitabinem, aby byla vyloučena exacerbace hepatitidy. Takové exacerbace byly zjištěny po přerušení léčby emtricitabinem u pacientů infikovaných HBV bez souběžné HIV infekce a primárně se projeví zvýšenou sérovou hladinou alanin aminotransferázy (ALT) a opětovným výskytem HBV DNA. U některých z těchto pacientů byla reaktivace HBV spojena se závažnějším jaterním onemocněním včetně dekompenzace a selhání jater. Pro určení toho, zda-li opakované zahájení léčby emtricitabinem změní průběh poléčebné exacerbace hepatitidy, neexistuje dostatek důkazů. U pacientů s pokročilým onemocněním jater nebo cirhózou se přerušení léčby nedoporučuje, protože exacerbace hepatitidy po přerušení léčby může vést k dekompenzaci jater.

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anémie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analog nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Relevantní příklady zahrnují cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu musí být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Perorální roztok Emtriva obsahuje oranžovou žlut (sunset yellow) (E110), která může způsobit alergické reakce, methylparaben (E218) a propylparaben (E216), které také mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné). Tento přípravek obsahuje 38 mg sodíku v 24 ml, což odpovídá 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2g sodíku.

Starší pacienti

Přípravek Emtriva nebyl zkoumán u pacientů starších 65 let. Snížená funkce ledvin je u starších pacientů pravděpodobnější, proto je nutná zvýšená opatrnost při léčbě starších pacientů přípravkem Emtriva.

Pediatrická populace

Kromě nežádoucích účinků vyskytujících se u dospělých v klinických studiích se u pediatrických pacientů infikovaných HIV objevovala častěji anemie a změna zabarvení kůže (viz bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

In vitro emtricitabin nezpomaloval metabolismus zprostředkovaný žádným z následujících lidských izoformem CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4. Emtricitabin nezpůsobil inhibici enzymu zodpovídajícího za glukuronidaci. Na základě výsledků těchto pokusů *in vitro* a známé cesty eliminace emtricitabinu jsou velmi málo pravděpodobné interakce emtricitabinu s jinými léčivými přípravky zprostředkované CYP450.

Nebyly zaznamenány žádné klinicky významné interakce při podávání emtricitabinu souběžně s indinavirem, zidovudinem, stavudinem, famciklovirem nebo tenofovir-disoproxil-fumarátem.

Emtricitabin je vylučován primárně glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí. S výjimkou famcikloviru a tenofovir-disoproxil-fumarátu nebyl hodnocen vliv souběžného podávání emtricitabinu s dalšími léčivými přípravky, které jsou vylučovány ledvinami, nebo o nichž je známo, že ovlivňují funkci ledvin. Souběžné podávání emtricitabinu s dalšími léčivými přípravky, které jsou vylučovány aktivní tubulární sekrecí, může vést ke zvýšeným sérovým koncentracím emtricitabinu nebo souběžně podávaného léčivého přípravku z důvodu kompetice o tuto cestu eliminace.

Neexistují dosud žádné klinické zkušenosti se souběžným podáváním cytidinových analog. Z toho důvodu zatím nelze podávání emtricitabinu v kombinaci s lamivudinem pro léčbu HIV infekce doporučit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300 a 1000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu spojené s emtricitabinem. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu. Podávání emtricitabinu v těhotenství lze zvážit, pokud je to nezbytně nutné.

Kojení

Bylo prokázáno, že se emtricitabin vylučuje do lidského mateřského mléka. Informace o účincích emtricitabinu na novorozence/děti jsou nedostatečné. Proto se přípravek Emtriva během kojení nemá podávat.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

O účincích emtricitabinu u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky emtricitabinu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti mají být informováni o tom, že při léčbě emtricitabinem byly zaznamenány závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti

V klinických studiích u dospělých infikovaných HIV byly nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky emtricitabinu průjem (14,0 %), bolest hlavy (10,2 %), zvýšená hladina kreatininázy (10,2 %) a nauzea (10,0 %). Kromě nežádoucích účinků popsanych u dospělých se v klinických studiích u pediatrických pacientů infikovaných HIV objevovala častěji anemie (9,5 %) a změna zabarvení kůže (31,8 %).

Přerušení léčby přípravkem Emtriva může být u pacientů současně infikovaných HIV a HBV spojeno s těžkou akutní exacerbací hepatitidy (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Hodnocení nežádoucích účinků z údajů klinických studií je založeno na zkušenostech získaných ze tří studií prováděných u dospělých (n = 1 479) a ze tří studií prováděných u dětí (n = 169). V případě studií u dospělých osob dostávalo 1 039 dosud neléčených a 440 již léčených pacientů emtricitabin (n = 814) nebo jiný léčivý přípravek jako srovnávací přípravek (n = 665) po dobu 48 týdnů v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky.

Nežádoucí účinky pocházející z údajů získaných v klinických studiích a ze zkušeností získaných po uvedení na trh, kde vzniklo podezření (i pouhá možnost), že souvisí s danou léčbou u dospělých, jsou uvedeny dále v tabulce 2 v rozdělení podle orgánových systémů a četnosti. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

Tabulka 2: Tabulkový přehled nežádoucích účinků spojovaných s emtricitabinem na základě zkušeností z klinických studií a zkušeností po uvedení na trh

Četnost	Emtricitabin
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	
Časté:	neutropenie
Méně časté:	anemie ²
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	
Časté:	alergické reakce
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	
Časté:	hypertriacylglycerolemie, hyperglykemie
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	
Časté:	nespavost, neobvyklé sny
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Velmi časté:	bolest hlavy
Časté:	závratě
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Velmi časté:	průjem, nauzea
Časté:	zvýšená hladina amylázy, včetně zvýšené hladiny pankreatické amylázy, zvýšené hladiny sérové lipázy, zvracení, bolest břicha, dyspepsie
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	
Časté:	zvýšená hladina sérové aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo zvýšená hladina sérové alaninaminotrasferázy (ALT, hyperbilirubinemie
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Časté:	vesikulobulózní vyrážka, pustulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, vyrážka, svědění, kopřivka, změna zabarvení kůže (zvýšená pigmentace) ^{1,2}
Méně časté:	angioedém ³
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	
Velmi časté:	zvýšená hladina kreatinkinázy
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Časté:	bolest, astenie

¹ Další podrobnosti viz bod 4.8, Popis vybraných nežádoucích účinků.

² Po podání emtricitabinu pediatrickým pacientům se často vyskytovala anemie a velmi často změna zabarvení kůže (zvýšená pigmentace) (viz bod 4.8, Pediatrická populace).

³ Tento nežádoucí účinek, který byl identifikován po uvedení na trh, nebyl pozorován v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích u dospělých nebo v klinických studiích s emtricitabinem u pediatrických HIV pacientů. Kategorie četnosti méně časté byla odhadnuta podle statistického výpočtu založeného na celkovém počtu pacientů, kteří užívali emtricitabin v těchto klinických studiích (n = 1 563).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Změna zabarvení kůže (zvýšená pigmentace): Změna zabarvení kůže, patrná jako hyperpigmentace zejména na dlaních a/nebo chodidlech, byla většinou mírného charakteru, asymptomatická a bez výraznějšího klinického významu. Mechanismus není znám.

Metabolické parametry: Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktive: Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza: Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Hodnocení nežádoucích účinků u pediatrických pacientů z údajů klinických studií je založeno na zkušenostech získaných ze tří studií prováděných u dětí (n = 169), v nichž dostávalo 123 dosud

neléčených a 46 již léčených pediatrických pacientů infikovaných HIV ve věku od 4 měsíců do 18 let emtricitabin v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky.

Kromě nežádoucích účinků popsanych u dospělých (viz bod 4.8, *Tabulkový přehled nežádoucích účinků*) byly u pediatrických pacientů častěji pozorovány následující nežádoucí účinky: častá anemie (9,5 %) a velmi častá změna zabarvení kůže (zvýšená pigmentace) (31,8 %).

Další zvláštní populace pacientů

Starší pacienti: Přípravek Emtriva nebyl zkoumán u pacientů starších 65 let. Snížená funkce ledvin je u starších pacientů pravděpodobnější, proto je nutná zvýšená opatrnost při léčbě starších pacientů přípravkem Emtriva (viz bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Emtricitabin je eliminován renální exkrecí a expozice emtricitabinu byla výrazně zvýšena u pacientů s poruchou funkce ledvin. Dávku nebo interval mezi dávkami je nutné upravit u všech pacientů, u nichž je clearance kreatininu < 30 ml/min (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Pacienti současně infikovaní HIV/HBV: Nežádoucí účinky u pacientů infikovaných současně HBV jsou podobné jako účinky pozorované u pacientů infikovaných HIV bez současné HBV infekce. Podle očekávání se zvýšené hladiny AST a ALT objevují u těchto pacientů častěji než obecně u HIV infikované populace.

Exacerbace hepatitidy po přerušení léčby: U HIV pacientů současně infikovaných HBV se po přerušení léčby mohou objevit exacerbace hepatitidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Podávání emtricitabinu až do dávky 1 200 mg je spojeno s nežádoucími účinky uvedenými výše (viz bod 4.8).

Pokud dojde k předávkování, mají být u pacienta sledovány příznaky toxicity a v případě potřeby zahájena standardní podpůrná léčba.

Až 30 % dávky emtricitabinu může být odstraněno hemodialýzou. Není známo, zda může být emtricitabin odstraněn peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AF09

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Emtricitabin je syntetický nukleosidový analog cytidinu se specifickým účinkem na HIV-1, HIV-2 a HBV.

Emtricitabin je fosforylován buněčnými enzymy a vzniká emtricitabin 5'-trifosfát, který kompetitivně inhibuje reverzní transkriptázu HIV-1, což vede k ukončení DNA řetězce. Emtricitabin je slabý inhibitor savčí DNA polymerázy α , β a ϵ a mitochondriální DNA polymerázy γ .

In vitro emtricitabin neprojevil cytotoxické účinky na periferní krevní mononukleární buňky (*peripheral blood mononuclear cells, PBMCs*), vytvořené buněčné linie lymfocytů a monocytomakrofágů nebo progenitorní buňky kostní dřeně. *In vitro* ani *in vivo* nebyly zaznamenány žádné toxické účinky na mitochondrie.

Antivirová aktivita in vitro: hodnota 50% inhibiční koncentrace (IC_{50}) emtricitabinu oproti laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla v rozmezí 0,0013 až 0,5 $\mu\text{mol/l}$. V kombinovaných studiích emtricitabinu s inhibitory proteázy (PI), nukleosidovými, nukleotidovými a nenukleosidovými analogovými inhibitory HIV reverzní transkriptázy byl zaznamenán aditivní až synergický efekt. Většina těchto kombinací nebyla zkoumána u lidí.

Při testování aktivity s laboratorními kmeny HBV byla hodnota IC_{50} emtricitabinu v rozmezí 0,01 až 0,04 $\mu\text{mol/l}$.

Rezistence: HIV-1 rezistence k emtricitabinu se vyvíjí jako důsledek změn v kodonu 184, následkem čehož se methionin mění na valin (byl pozorován také intermediát izoleucinu) HIV reverzní transkriptázy. Tato HIV-1 mutace byla pozorována *in vitro* a u pacientů infikovaných HIV-1.

Viry rezistentní k emtricitabinu byly křížově rezistentní k lamivudinu, ale zachovaly si citlivost na ostatní nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (*nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs*) (zidovudin, stavudin, tenofovir, abakavir, a didanosin), na všechny nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs*) a všechny PI. Viry rezistentní k zidovudinu, didanosinu a NNRTI si zachovaly citlivost na emtricitabin (IC_{50} = 0,002 $\mu\text{mol/l}$ až 0,08 $\mu\text{mol/l}$).

Klinická účinnost a bezpečnost

Emtricitabin v kombinaci s ostatními antiretrovirovými látkami, včetně nukleosidových analog, nenukleosidových analog a PI, se v případě HIV infekce ukázal jako účinný při léčbě dosud neléčených a již léčených virologicky stabilních pacientů. Neexistují žádné zkušenosti s používáním emtricitabinu u pacientů, kde není současný režim úspěšný nebo u kterých selhalo více režimů.

Při antiretrovirové léčbě dosud neléčených dospělých byl emtricitabin výrazně účinnější než stavudin, kdy byly oba léčivé přípravky podávány v kombinaci s didanosinem a efavirenzem po dobu 48 týdnů. Pokud se nevyvinula mutace M184V/I, neprokázaly fenotypové analýzy žádné výrazné změny v citlivosti k emtricitabinu.

U již léčených virologicky stabilních dospělých pacientů se ukázalo, že emtricitabin v kombinaci s NRTI (stavudin nebo zidovudin) a inhibitorem proteázy (PI) nebo NNRTI není o nic méně účinný než lamivudin vzhledem k poměru reagujících osob (< 400 kopií/ml) po dobu 48 týdnů (77 % emtricitabin, 82 % lamivudin). Ve druhé studii pak byly z již léčených dospělých pacientů v režimu stabilní vysoce aktivní antiretrovirové terapie (*highly active antiretroviral therapy, HAART*) na bázi PI náhodně vybráni pacienti do dvou skupin. Jedna skupina dostávala jednou denně režim obsahující emtricitabin a druhá skupina pokračovala v PI-HAART režimu. Léčba v délce 48 týdnů ukázala v případě režimu s emtricitabinem stejný podíl pacientů s HIV RNA < 400 kopií/ml (94 % emtricitabin oproti 92 %) a větší podíl pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml (95 % emtricitabin oproti 87 %) v porovnání s pacienty, u nichž pokračoval režim PI-HAART.

Pediatrická populace

U kojenců a dětí starších 4 měsíců většina pacientů dosáhla nebo si udržela úplné potlačení plazmatické HIV-1 RNA po dobu 48 týdnů (89 % dosáhlo ≤ 400 kopií/ml a 77 % dosáhlo ≤ 50 kopií/ml).

Neexistují žádné klinické zkušenosti s používáním emtricitabinu u kojenců mladších 4 měsíců.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Emtricitabin se po perorálním podání rychle a rozsáhle absorbuje, přičemž nejvyšších plazmatických koncentrací dosahuje asi za 1 až 2 hodiny po podání dávky. U 20 HIV infikovaných pacientů, kterým byla podávána dávka 200 mg emtricitabinu ve formě tvrdých tobolek jedenkrát denně, byla ustálená vrcholová plazmatická koncentrace emtricitabinu ($C_{\max}$) $1,8 \pm 0,7$ µg/ml, nejnižší koncentrace ($C_{\min}$) $0,09 \pm 0,07$ µg/ml a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace při 24-hodinovém intervalu mezi dávkami (AUC) $10,0 \pm 3,1$ µg·h/ml. Ustálené nejnižší plazmatické koncentrace dosáhly v porovnání s hodnotami IC₉₀ *in vitro* pro anti-HIV aktivitu hodnot přibližně čtyřikrát vyšších.

Absolutní biologická dostupnost emtricitabinu z tvrdých tobolek Emtriva 200 mg byla odhadována na 93 % a absolutní biologická dostupnost z perorálního roztoku Emtriva 10 mg/ml byla odhadována na 75 %.

Pilotní studie u dětí a závěrečná studie bioekvivalence u dospělých prokázala, že perorální roztok Emtriva 10 mg/ml dosahuje přibližně 80 % biologické dostupnosti tvrdých tobolek Emtriva 200 mg. Důvod tohoto rozdílu není znám. Z důvodu tohoto rozdílu v biologické dostupnosti by měla dávka 240 mg emtricitabinu podávaného jako perorální roztok dosahovat podobných plazmatických hodnot jako dávka 200 mg emtricitabinu tvrdé tobolky. Proto mohou děti, jejichž hmotnost dosahuje alespoň 33 kg, dostávat jednu tvrdou tobolku 200 mg denně nebo perorální roztok do maximální dávky 240 mg (24 ml) jednou denně.

Podávání tvrdých tobolek Emtriva 200 mg společně s velmi tučným jídlem nebo podávání perorálního roztoku Emtriva 10 mg/ml s nízkotučným nebo velmi tučným jídlem neovlivnilo systémové působení emtricitabinu (AUC_{0-∞}); proto mohou být tvrdé tobolky Emtriva 200 mg a perorální roztok Emtriva 10 mg/ml podávány s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

In vitro byla vazba emtricitabinu na lidské plazmatické proteiny < 4 % a probíhala nezávisle na koncentraci v rozmezí 0,02 - 200 µg/ml. Poměr střední hodnoty koncentrace plazmy a krve byl přibližně 1,0 a poměr střední hodnoty koncentrace spermatu a plazmy přibližně 4,0.

Zjevný objem distribuce po intravenózním podání emtricitabinu dosahoval $1,4 \pm 0,3$ l/kg, což naznačuje, že emtricitabin se po celém lidském organismu široce distribuuje v buněčných i mimobuněčných tekutinách.

Biotransformace

Metabolismus emtricitabinu je omezený. Biotransformace emtricitabinu zahrnuje oxidaci poloviny thiolu, přičemž vzniká 3'-sulfoxid diastereoisomer (přibližně 9 % dávky), a konjugaci s kyselinou glukuronovou, přičemž vzniká 2'-O-glukuronid (přibližně 4 % dávky).

In vitro emtricitabin netlumil metabolismus léků zprostředkovaný následujícími lidskými izoenzymy CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4.

Emtricitabin rovněž netlumil uridin-5'-difosfoglukuronyl transferázu, enzym zodpovídající za glukuronidaci.

Eliminace

Emtricitabin je primárně vylučován ledvinami, přičemž celá dávka se objeví částečně v moči (přibližně 86 %) a částečně ve stolici (přibližně 14 %). Třináct procent dávky emtricitabinu se objevilo v moči jako tři metabolity. Průměrná systémová clearance emtricitabinu dosahovala 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). Po perorálním podání je poločas eliminace emtricitabinu přibližně 10 hodin.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabinu odpovídají velikosti dávky v rozmezí 25 - 200 mg po jednorázovém nebo opakovaném podání.

Nitrobuněčné farmakokinetické vlastnosti: V rámci klinické studie činil nitrobuněčný poločas emtricitabin-trifosfátu v PBMC 39 hodin. Hladiny nitrobuněčného trifosfátu se zvyšovaly s dávkováním, ale stabilizovaného stavu dosahovaly při dávkách 200 mg a vyšších.

Dospělé osoby s poruchou funkce ledvin

Byly stanoveny farmakokinetické parametry po podání jednorázové dávky 200 mg emtricitabinu tvrdé tobolky 30 HIV neinfikovaným osobám s různým stupněm poruchy funkce ledvin. Osoby byly zařazeny do skupin podle výchozí clearance kreatininu (více než 80 ml/min normální funkce; 50 - 80 ml/min lehká porucha; 30 - 49 ml/min středně těžká porucha; méně než 30 ml/min těžká porucha; méně než 15 ml/min nefunkční ledviny s nutností hemodialýzy).

Systémové působení emtricitabinu (průměr $\pm$ směrodatná odchylka) se zvýšilo z $11,8 \pm 2,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ u osob s normální funkcí ledvin na $19,9 \pm 1,1$ u pacientů s lehkou poruchou, na $25,0 \pm 5,7$ u pacientů se středně těžkou poruchou a na $34,0 \pm 2,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ u pacientů s těžkou poruchou ledvin.

U pacientů s ESRD na hemodialýze se přibližně 30 % dávky emtricitabinu objevilo v průběhu tříhodinové dialýzy v dialyzátu, přičemž dialýza začala 1,5 hodiny po podání emtricitabinu (průtok krve 400 ml/min a průtok dialyzátu přibližně 600 ml/min).

Porucha funkce jater

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabinu nebyly u HBV neinfikovaných osob s různým stupněm poruchy funkce jater studovány. Obecně byly farmakokinetické vlastnosti emtricitabinu u HBV infikovaných osob podobné jako farmakokinetické vlastnosti u zdravých osob a u HIV infikovaných osob.

Věk

Farmakokinetické údaje u starších pacientů (ve věku nad 65 let) nejsou dostupné.

Pohlaví

Ačkoliv byly průměrné hodnoty $C_{\max}$ a $C_{\min}$ přibližně o 20 % vyšší a průměrné hodnoty AUC o 16 % vyšší u žen v porovnání s muži, nebyl tento rozdíl považován za klinicky významný.

Etnikum

Žádný klinicky důležitý farmakokinetický rozdíl z důvodu etnického původu nebyl zjištěn.

Pediatrická populace

Obecně jsou farmakokinetické vlastnosti emtricitabinu u kojenců, dětí a dospívajících (ve věku 4 měsíců až 18 let) podobné jako farmakokinetické vlastnosti emtricitabinu u dospělých osob.

Průměrná AUC u 77 kojenců, dětí a dospívajících, kterým byla podávána dávka 6 mg/kg emtricitabinu jedenkrát denně ve formě perorálního roztoku nebo kterým byla podávána dávka 200 mg emtricitabinu ve formě tvrdých tobolek jedenkrát denně, byla podobná průměrné AUC u 20 dospělých, kterým byla podávána dávka 200 mg ve formě tvrdých tobolek jedenkrát denně, $10,0 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

V otevřené, nesrovnávací studii byly získány farmakokinetické údaje u 20 novorozenců HIV infikovaných matek, kteří dostávali ve dvou 4denních cyklech perorální roztok emtricitabinu od prvního týdne života do věku 3 měsíců v dávce 3 mg/kg jednou denně. To je poloviční dávka schválené dávky pro děti ve věku 4 měsíců a starších (6 mg/kg). Zjevná celková tělesná clearance při ustáleném stavu (CL/F) se zvyšovala s věkem v rámci tohoto 3měsíčního období s odpovídajícím snížením AUC. Plazmatická expozice emtricitabinu (AUC) u dětí ve věku do 3 měsíců, kterým bylo podáváno 3 mg/kg emtricitabinu jednou denně byla podobná, jako u denních dávek 6 mg/kg u HIV infikovaných dospělých a dětí ve věku 4 měsíců a starších.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje o emtricitabinu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aroma cukrové vaty
Dihydrát dinatrium-edetátu
Kyselina chlorovodíková
Methylparaben (E218)
Propylenglykol
Propylparaben (E216)
Hydroxid sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Oranžová žlut' (*sunset yellow*) (E110)
Čištěná voda
Xylitol (E967)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Od prvního otevření: 45 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po otevření: uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jantarově žlutá polyethylentereftalátová (PET) lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem. Balení také obsahuje 30ml polypropylenovou odměrku kalibrovanou po 1,0 ml. Lahvička obsahuje 170 ml roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Pacienti mají být informováni, že zbylý roztok v lahvičce nespotřebovaný do 45 dnů po jejím otevření musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky nebo vrácen do lékárny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/03/261/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. října 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 22. září 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen informovat Evropskou komisi o plánu uvádění léčivého přípravku registrovaného tímto rozhodnutím na trh.

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABÍČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Emtriva 200 mg tvrdé tobolky
emtricitabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje emtricitabinum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/261/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Emtriva [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ NA VNĚJŠÍM OBALU BLISTRŮ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Emtriva 200 mg tvrdé tobolky
emtricitabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje emtricitabinum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 tvrdých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/261/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Emtriva [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Emtriva 200 mg tvrdé tobolky
emtricitabinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABÍČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Emtriva 10 mg/ml perorální roztok
emtricitabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje emtricitabinum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje E110, E216, E218, sodík a propylenglykol, další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

170 ml perorálního roztoku.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

Po otevření: Spotřebujte roztok do 45 dnů. Doporučujeme zaznamenat na obal datum vyndání lahvičky z chladničky.

Otevřeno:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Po otevření: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/261/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Emtriva [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Emtriva 200 mg tvrdé tobolky emtricitabinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Emtriva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Emtriva užívat
3. Jak se přípravek Emtriva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Emtriva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Emtriva a k čemu se používá

Přípravek Emtriva se používá k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency (HIV) u dospělých, dětí a kojenců ve věku 4 měsíců a starších. Tvrdé tobolky Emtriva 200 mg jsou vhodné pouze pro pacienty, kteří váží alespoň 33 kg. Pro pacienty, kteří mají problémy s polykáním tvrdých tobolek Emtriva, je k dispozici perorální roztok Emtriva.

Přípravek Emtriva obsahuje léčivou látku *emtricitabin*. Tato léčivá látka je *antiretrovirový* přípravek, který se používá při léčbě HIV infekce. Emtricitabin je *nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI)*, který účinkuje zásahem do normální činnosti enzymu (reverzní transkriptázy) nezbytného k rozmnožování viru HIV. Přípravek Emtriva může snížit množství HIV v krvi (virovou nálož). Může rovněž pomoci zvýšit počet T buněk označovaných jako CD4 buňky. Přípravek Emtriva se má vždy kombinovat s jinými přípravky k léčbě HIV infekce.

Tento přípravek neléčí infekci HIV. I při užívání přípravku Emtriva se u Vás mohou objevit infekce nebo jiná onemocnění související s infekcí HIV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Emtriva užívat

Neužívejte přípravek Emtriva

- **Jestliže jste alergický/á** na emtricitabin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

→ **Je-li tomu tak ve Vašem případě, ihned informujte svého lékaře.**

Upozornění a opatření

- **Informujte svého lékaře, zda jste měl(a) onemocnění ledvin** nebo zda Vaše testy ukazovaly na problémy s ledvinami. Před zahájením léčby Vám může Váš lékař nechat provést krevní

testy, aby vyhodnotil funkci ledvin, a může Vám doporučit, abyste tobolky užíval(a) méně často nebo Vám může předepsat perorální roztok Emtriva. Krevní testy ke kontrole funkce ledvin může Váš lékař nechat provést i v průběhu léčby.

- **Informujte svého lékaře, jste-li starší než 65 let.** Přípravek Emtriva nebyl studován u pacientů starších než 65 let. Jste-li starší než 65 let a byl Vám předepsán přípravek Emtriva, Váš lékař Vás bude pečlivě sledovat.
- **Informujte svého lékaře, prodělal(a)-li jste v minulosti jaterní onemocnění, včetně hepatitidy.** U pacientů s jaterním onemocněním včetně chronické hepatitidy B nebo C, kteří jsou léčeni antiretrovirovými, je vyšší riziko výskytu těžkých a potenciálně smrtelných jaterních komplikací. Jestliže trpíte infekcí hepatitidy B, Váš lékař pečlivě zváží pro Vás nejlepší léčebný režim. Prodělal(a)-li jste v minulosti jaterní onemocnění nebo chronickou infekci hepatitidy B, může Váš lékař provádět krevní testy, aby mohl pečlivě sledovat funkci jater.
- **Sledujte příznaky infekcí.** Trpíte-li onemocněním HIV v pokročilém stádiu (AIDS) a máte-li další infekci, může se u Vás po zahájení léčby přípravkem Emtriva objevit zánět nebo může dojít ke zhoršení příznaků této infekce. Mohou to být známky toho, že Váš zlepšující se imunitní systém zdolává infekci. Všimnete-li si známky zánětu nebo infekce brzy po započetí užívání přípravku Emtriva, **informujte ihned svého lékaře.**

Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

- **Kostní poruchy.** U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové léčby objevit kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové léčby, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známkami osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové potíže. Pokud pozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom, prosím, svého lékaře.

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek Emtriva kojencům mladším než 4 měsíce.

Další léčivé přípravky a přípravek Emtriva

Užíváte-li již jiné přípravky obsahující emtricitabin nebo lamivudin, které se také používají při léčbě HIV infekce, **neužívejte přípravek Emtriva**, pokud tak nenařídí Váš lékař.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neukončujte léčbu bez konzultace se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Emtriva, může lékař požadovat v zájmu sledování vývoje dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

Když užíváte přípravek Emtriva, nekojte, protože léčivá látka obsažená v tomto přípravku je přenášena do mateřského mléka.

U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve se svým lékařem**.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Emtriva může způsobit závratě. Pocítíte-li při užívání přípravku Emtriva závratě, **neříd'te dopravní prostředky** ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. Jak se přípravek Emtriva užívá

- **Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře.** Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je:

- **Dospělí: jedna 200 mg tvrdá tobolka denně, s jídlem nebo bez jídla.** Tvrdou tobolku polkněte a zapijte sklenicí vody.
- **U dětí a dospívajících do 18 let**, jejichž tělesná hmotnost je alespoň 33 kg a kteří jsou schopni tvrdé tobolky polknout: jedna 200 mg tvrdá tobolka každý den, s jídlem nebo bez jídla.

Pro kojence od 4 měsíců, děti a pacienty, kteří nejsou schopni tvrdou tobolku polknout a pro pacienty s ledvinovými problémy je k dispozici přípravek Emtriva ve formě tekutiny (perorálního roztoku). Pokud máte problémy s polykáním tobolek, informujte svého lékaře.

- **Vždy užívejte dávku doporučenou svým lékařem.** Tím zajistíte plnou účinnost přípravku a omezíte riziko vzniku odolnosti (rezistence) k léčbě. Neměňte dávkování, pokud tak nenařídí Váš lékař.
- **Pokud máte problémy s ledvinami**, může Vám lékař doporučit, abyste užíval(a) přípravek Emtriva méně často.
- **Váš lékař Vám předepíše přípravek Emtriva spolu s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky.** Údaje týkající se pokynů k užívání dalších antiretrovirových léčivých přípravků najdete v příslušných příbalových informacích.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Emtriva, než jste měl(a)

Pokud náhodně požijete příliš mnoho tvrdých tobolek Emtriva, kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost s žádostí o radu. Mějte u sebe krabičku, abyste mohl(a) snadno ukázat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Emtriva

Je důležité, abyste žádnou dávku přípravku Emtriva nevynechal(a).

Pokud skutečně zapomenete dávku přípravku Emtriva užít a uplynulo méně než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, vezměte si ji, jakmile to bude možné a pak užíjte následující dávku v běžném čase.

Pokud již tak jako tak téměř nastal čas (méně než 12 hodin) na další dávku, zapomenutou dávku neberte. Vyčkejte a vezměte následující dávku v běžném čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tvrdou tobolku.

Pokud zvracíte

Jestliže uběhla méně než jedna hodina od užití přípravku Emtriva, užíjte další tobolku. Není potřeba užívat další tobolku v případě, že jste zvracel(a) za více než hodinu po užití přípravku Emtriva.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Emtriva

- **Nepřestávejte užívat přípravek Emtriva bez konzultace se svým lékařem.** Ukončení léčby přípravkem Emtriva může snížit účinnost anti-HIV léčby, kterou doporučil Váš lékař. Poradte se se svým lékařem před tím, než přestanete přípravek Emtriva užívat, zejména v případě, jestliže jste zaznamenal(a) jakékoliv nežádoucí účinky nebo trpíte jiným onemocněním. Kontaktujte svého lékaře dříve, než začnete znovu užívat tobolky Emtriva.
- **Trpíte-li oběma infekcemi, HIV i hepatitidou B,** je obzvláště důležité neukončovat léčbu přípravkem Emtriva, aniž byste to nejdříve konzultoval(a) se svým lékařem. U některých pacientů výsledky krevních testů nebo příznaky naznačovaly, že po ukončení léčby přípravkem Emtriva u nich došlo ke zhoršení hepatitidy. V období několika měsíců po ukončení léčby může být nutné provádět krevní testy. U pacientů s pokročilým onemocněním jater nebo cirhózou se ukončení léčby nedoporučuje, protože by to mohlo u některých pacientů vést ke zhoršení hepatitidy.

Ihned informujte svého lékaře o nových nebo neobvyklých příznacích, které zaznamenáte po ukončení léčby, zvláště o příznacích, které byste spojoval(a) s infekcí hepatitidy B.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte svého lékaře o kterémkoliv z následujících nežádoucích účinků:

Nejčastější nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou **velmi časté** (mohou se vyskytnout u více než 10 ze 100 pacientů):

- bolesti hlavy, průjem, pocit na zvracení
- bolesti a slabost ve svalech (je-li hladina kreatinkinázy v krvi zvýšena)

Další možné nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou **časté** (mohou se vyskytnout až u 10 ze 100 pacientů):

- závratě, slabost, nespavost, neobvyklé sny
- zvracení, problémy s trávením vedoucí k nepříjemnému pocitu po jídle, bolesti břicha
- vyrážky (včetně červených teček nebo skvrn, někdy s tvorbou puchýřků a otoků kůže), které mohou být alergickou reakcí, svědění, změny zabarvení kůže, včetně skvrnitého ztmavnutí kůže
- bolesti

Testy mohou rovněž ukázat:

- nízký počet bílých krvinek (snížený počet bílých krvinek může zvyšovat náchylnost k infekci)
- zvýšení hladiny triacylglycerolů (mastných kyselin), žluči nebo cukru v krvi
- problémy s játry a slinivkou břišní

Následující nežádoucí účinky jsou **méně časté** (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů):

- anemie (nízký počet červených krvinek)
- otoky obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla

Další možné účinky

U dětí, kterým byl podáván emtricitabin, se také velmi často vyskytly **změny zbarvení kůže**, včetně skvrnitého ztmavnutí kůže a často **anemie** (nízký počet červených krvinek). Pokud je tvorba červených krvinek snížena, může se u dítěte projevit únava nebo dušnost.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Emtriva uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce, blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Emtriva obsahuje

- **Léčivou látkou je emtricitabinum.** Jedna tvrdá tobolka přípravku Emtriva obsahuje emtricitabinum 200 mg.

- **Pomocnými látkami jsou:**

Obsah tobolek: mikrokrystalická celulóza (E460), krospovidon, magnesium-stearát (E572), povidon (E1201)

Obal tobolek: želatina, indigokarmín (E132), oxid titaničitý (E171)

Tiskařský inkoust obsahuje: černý oxid železitý (E172), šelak (E904)

Jak přípravek Emtriva vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdé tobolek jsou tvořeny bílým neprůhledným tělem a světle modrým neprůhledným víčkem. Na víčku tobolek je černým inkoustem natištěno „200 mg“ a na těle „GILEAD“ a [logo Gilead]. Přípravek Emtriva se dodává v lahvičkách nebo blistrech obsahujících 30 tobolek.

Přípravek Emtriva je rovněž k dispozici jako perorální roztok určený kojencům a dětem ve věku 4 měsíců a starším, pacientům, kteří nejsou schopni polknout tvrdou tobolku, a pacientům s ledvinovými problémy. Perorální roztok Emtriva 10 mg/ml má samostatnou příbalovou informaci.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Malta

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Emtriva 10 mg/ml perorální roztok emtricitabinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Emtriva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Emtriva užívat
3. Jak se přípravek Emtriva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Emtriva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Emtriva a k čemu se používá

Přípravek Emtriva se používá k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency (HIV) u dospělých, dětí a kojenců ve věku 4 měsíců a starších. Perorální roztok Emtriva je vhodný zejména pro pacienty, kteří mají problémy s polykáním tvrdých tobolek Emtriva.

Přípravek Emtriva obsahuje léčivou látku *emtricitabin*. Tato léčivá látka je *antiretrovirový* přípravek, který se používá při léčbě HIV infekce. Emtricitabin je *nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy* (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI), který účinkuje zásahem do normální činnosti enzymu (reverzní transkriptázy) nezbytného k rozmnožování viru HIV. Přípravek Emtriva může snížit množství HIV v krvi (virovou zátěž). Může rovněž pomoci zvýšit počet T buněk označovaných jako CD4 buňky. Přípravek Emtriva se má vždy kombinovat s jinými přípravky k léčbě HIV infekce.

Tento přípravek neléčí infekci HIV. I při užívání přípravku Emtriva se u Vás mohou objevit infekce nebo jiná onemocnění související s infekcí HIV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Emtriva užívat

Neužívejte přípravek Emtriva

- **Jestliže jste alergický/á** na emtricitabin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

→ **Je-li tomu tak ve Vašem případě, ihned informujte svého lékaře.**

Upozornění a opatření

- **Informujte svého lékaře, zda jste měl(a) onemocnění ledvin** nebo zda Vaše testy ukazovaly na problémy s ledvinami. Před zahájením léčby Vám může Váš lékař nechat provést krevní testy, aby vyhodnotil funkci ledvin a může Vám doporučit, abyste užíval(a) nižší dávku

perorálního roztoku nebo Vám může předepsat tvrdé tobolky Emtriva. Krevní testy ke kontrole funkce ledvin může Váš lékař nechat provést i v průběhu léčby.

- **Informujte svého lékaře, jste-li starší než 65 let.** Přípravek Emtriva nebyl studován u pacientů starších než 65 let. Jste-li starší než 65 let a byl Vám předepsán přípravek Emtriva, Váš lékař Vás bude pečlivě sledovat.
- **Informujte svého lékaře, prodělal(a)-li jste v minulosti jaterní onemocnění, včetně hepatitidy.** U pacientů s jaterním onemocněním včetně chronické hepatitidy B nebo C, kteří jsou léčeni antiretrovirovými, je vyšší riziko výskytu těžkých a potenciálně smrtelných jaterních komplikací. Jestliže trpíte infekcí hepatitidy B, Váš lékař pečlivě zváží pro Vás nejlepší léčebný režim. Prodělal(a)-li jste v minulosti jaterní onemocnění nebo chronickou infekci hepatitidy B, může Váš lékař provádět krevní testy, aby mohl pečlivě sledovat funkci jater.
- **Sledujte příznaky infekcí.** Trpíte-li onemocněním HIV v pokročilém stádiu (AIDS) a máte-li další infekci, může se u Vás po zahájení léčby přípravkem Emtriva objevit zánět nebo může dojít ke zhoršení příznaků této infekce. Mohou to být známky toho, že Váš zlepšující se imunitní systém zdolává infekci. Všimnete-li si známky zánětu nebo infekce brzy po započetí užívání přípravku Emtriva, **informujte ihned svého lékaře.**

Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.

- **Kostní poruchy.** U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové léčby objevit kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové léčby, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známkami osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové potíže. Pokud upozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom, prosím, svého lékaře.

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek Emtriva kojencům mladším než 4 měsíce.

Další léčivé přípravky a přípravek Emtriva

Užíváte-li již jiné přípravky obsahující emtricitabin nebo lamivudin, které se také používají při léčbě HIV infekce, **neužívejte přípravek Emtriva**, pokud tak nenařídí Váš lékař.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neukončujte léčbu bez konzultace se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste v průběhu těhotenství užívala přípravek Emtriva, může Váš lékař, v zájmu sledování vývoje Vašeho dítěte, nechat provádět pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž

matky užívaly v průběhu těhotenství NRTIs, převažoval přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

Když užíváte přípravek Emtriva, nekojte, protože léčivá látka obsažená v tomto přípravku je přenášena do mateřského mléka.

U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve se svým lékařem.**

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Emtriva může způsobit závratě. Pocítíte-li při užívání přípravku Emtriva závratě, **neříd'te dopravní prostředky** ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Perorální roztok Emtriva obsahuje:

Oranžová žlut' (E110) může způsobit alergické reakce. Methylparaben (E218) a propylparaben (E216) mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné). Tento přípravek obsahuje 38 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v dávce 24 ml. To odpovídá 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Tento léčivý přípravek také obsahuje 480 mg propylenglykolu v dávce 24 ml (maximální jednotlivá dávka), což odpovídá maximu 12 mg/kg/den.

3. Jak se přípravek Emtriva užívá

- **Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře.** Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je:

- **Dospělí:** Váš lékař určí správné množství perorálního roztoku Emtriva. Perorální roztok Emtriva můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.
- **Kojenci, děti a dospívající, jejichž tělesná hmotnost je 40 kg nebo méně:** dávka perorálního roztoku Emtriva 10 mg/ml se vypočítá na základě tělesné hmotnosti. Následující tabulka uvádí příklady tělesné hmotnosti a příslušné denní dávky a objemy perorálního roztoku:

Tělesná hmotnost (kg)	Denně	
	Dávka emtricitabinu (mg)	Kolik roztoku 10 mg/ml užívat (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

Ujistěte se, že víte, jak odměřit a podat správné množství perorálního roztoku podle hmotnosti léčené osoby. K odměření správné dávky použijte odměrku, která je součástí balení. Odměrka má rysky označující každý ml roztoku.

Pokud si nejste jisti, jaké množství roztoku Emtriva máte užívat, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

- **Vždy užívejte dávku doporučenou svým lékařem.** Tím zajistíte plnou účinnost přípravku a omezíte riziko vzniku odolnosti (rezistence) k léčbě. Neměňte dávkování, pokud tak nenařídí Váš lékař.
- **Pokud máte problémy s ledvinami,** může Vám lékař doporučit, abyste užíval(a) přípravek Emtriva méně často.
- **Váš lékař Vám předepíše přípravek Emtriva spolu s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky.** Údaje týkající se pokynů k užívání dalších antiretrovirových léčivých přípravků najdete v příslušné příbalové informaci.

Přípravek Emtriva je k dispozici také ve formě tvrdých tobolek. Ty jsou vhodné pouze pro pacienty, jejichž tělesná hmotnost je alespoň 33 kg a kteří jsou schopni tvrdou tabletu spolknout. Hladina přípravku v krvi po užití jedné tvrdé tablety Emtriva 200 mg je podobná hladině po užití 24 ml perorálního roztoku. Pokud budete chtít zaměnit perorální roztok Emtriva za tvrdé tablety Emtriva, požádejte o to, prosím, svého lékaře.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Emtriva, než jste měl(a)

Pokud náhodně požijete příliš mnoho perorálního roztoku Emtriva, kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost a požádejte o radu. Mějte u sebe lahvičku s perorálním roztokem, abyste mohl(a) snadno popsát, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Emtriva

Je důležité, abyste žádnou dávku přípravku Emtriva nevynechal(a).

Pokud skutečně zapomenete dávku přípravku Emtriva užít a uplynulo méně než 12 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, vezměte si ji, jakmile to bude možné a pak užijte následující dávku v běžném čase.

Pokud již tak jako tak téměř nastal čas (méně než 12 hodin) na další dávku, zapomenutou dávku neberte. Vyčkejte a vezměte následující dávku v běžném čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud zvracíte

Jestliže uběhla méně než jedna hodina od užití přípravku Emtriva, užijte další dávku. Není potřeba užívat další dávku v případě, že jste zvracel(a) za více než hodinu po užití přípravku Emtriva.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Emtriva

- **Nepřestávejte užívat přípravek Emtriva bez konzultace se svým lékařem.** Ukončení léčby přípravkem Emtriva může snížit účinnost anti-HIV léčby, kterou doporučil Váš lékař. Poradte se se svým lékařem před tím, než přestanete přípravek Emtriva užívat, zejména v případě, jestliže jste zaznamenal(a) jakékoliv nežádoucí účinky nebo trpíte jiným onemocněním. Kontaktujte svého lékaře dříve, než začnete znovu užívat perorální roztok Emtriva.
- **Trpíte-li oběma infekcemi, HIV i hepatitidou B,** je obzvláště důležité neukončovat léčbu přípravkem Emtriva, aniž byste to nejdříve konzultoval(a) se svým lékařem. U některých pacientů výsledky krevních testů nebo příznaky naznačovaly, že po ukončení léčby přípravkem Emtriva u nich došlo ke zhoršení hepatitidy. V období několika měsíců po ukončení léčby může být nutné provádět krevní testy. U pacientů s pokročilým onemocněním jater nebo cirhózou se

ukončení léčby nedoporučuje, protože by to mohlo u některých pacientů vést ke zhoršení hepatitidy.

Okamžitě informujte svého lékaře o nových nebo neobvyklých příznacích, které zaznamenáte po ukončení léčby, zvláště o příznacích, které byste spojoval(a) s infekcí hepatitidy B.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte svého lékaře o kterémkoliv z následujících nežádoucích účinků:

Nejčastější nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou **velmi časté** (mohou se vyskytnout u více než 10 ze 100 pacientů):

- bolesti hlavy, průjem, pocit na zvracení
- bolesti a slabost ve svalech (je-li hladina kreatinkinázy v krvi zvýšena)

Další možné nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou **časté** (mohou se vyskytnout až u 10 ze 100 pacientů):

- závratě, slabost, nespavost, neobvyklé sny
- zvracení, problémy s trávením vedoucí k pocitu na zvracení po jídle, bolesti břicha
- vyrážky (včetně červených teček nebo skvrn, někdy s tvorbou puchýřků a otoků kůže), které mohou být alergickou reakcí, svědění, změny zabarvení kůže, včetně skvrnitého ztmavnutí kůže
- bolesti

Testy mohou rovněž ukázat:

- nízký počet bílých krvinek (snížený počet bílých krvinek může zvyšovat náchylnost k infekci)
- zvýšení hladiny triacylglycerolů (mastných kyselin), žluči nebo cukru v krvi
- problémy s játry a slinivkou břišní

Následující nežádoucí účinky jsou **méně časté** (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů):

- anemie (nízký počet červených krvinek)
- otoky obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla

Další možné účinky

U dětí, kterým byl podáván emtricitabin, se také velmi často vyskytly **změny zbarvení kůže**, včetně skvrnitého ztmavnutí kůže a často **anemie** (nízký počet červených krvinek). Pokud je tvorba červených krvinek snížena, může se u dítěte projevit únava nebo dušnost.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení**

nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Emtriva uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Až do otevření: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po otevření lahvičku uchovávejte při teplotě do 25 °C. Obsah lahvičky spotřebujte do 45 dnů od otevření. Doporučujeme, abyste si na obal zaznamenali datum, kdy jste lahvičku vyndali z chladničky.

Pokud v lahvičce zůstane nějaký obsah po uplynutí 45 dnů, zlikvidujte jej v souladu s místními požadavky nebo jej vraťte do lékárny.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Emtriva obsahuje

- **Léčivou látkou je *emtricitabinum*.** Jeden ml perorálního roztoku Emtriva obsahuje emtricitabinum 10 mg (10 mg/ml).
- **Pomocnými látkami jsou:** aroma cukrové vaty, dihydrát dinatrium-edetátu, kyselina chlorovodíková, methylparaben (E218), propylenglykol, propylparaben (E216) hydroxid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, oranžová žlutá (*sunset yellow*) (E110), čištěná voda, xylitol (E967).

Jak přípravek Emtriva vypadá a co obsahuje toto balení

Perorální roztok Emtriva je čirý, oranžový až tmavě oranžový roztok, který se dodává v lahvičkách s odměrkou obsahující 170 ml roztoku.

Přípravek Emtriva je také k dispozici ve formě tvrdých tobolek. Ty jsou vhodné pouze pro pacienty, kteří váží alespoň 33 kg a kteří jsou schopni tvrdou tobolku spolknout. Tvrdé tobolky Emtriva 200 mg mají samostatnou příbalovou informaci.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Malta

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.