

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Emtriva 200 mg tvrde kapsule

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg emtricitabina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tvrda kapsula.

Svaka se kapsula sastoji od neprozirnog bijelog tijela te svijetloplavog neprozirnog zatvarača dimenzija 19,4 mm x 6,9 mm. Na zatvaraču svake kapsule nalazi se natpis "200 mg", a na tijelu "GILEAD" i [logotip Gilead] tiskan crnom tintom.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Emtriva je indicirana u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih osoba i djece u dobi od 4 mjeseca i više, inficiranih virusom humane imunodeficijencije-1 (HIV-1).

Ova je indikacija utemeljena na ispitivanjima provedenima na pacijentima koji nisu bili prethodno liječeni te pacijentima koji su bili liječeni, a u kojih je virološka kontrola bila stabilna. Nema iskustva primjene Emtrive u pacijenata u kojih trenutno liječenje nije uspješno ili u kojih višestruki režimi liječenja nisu bili uspješni (vidjeti dio 5.1).

Prilikom odlučivanja o novom režimu liječenja pacijenata u kojih antiretrovirusni režim liječenja nije bio uspješan, nužno je pažljivo razmotriti uzorke mutacija povezanih s drugim lijekovima i prijašnjim liječenjima pojedinog pacijenta. Ako je dostupno, preporučuje se ispitivanje rezistencije.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om.

#### Doziranje

Emtriva 200 mg tvrde kapsule mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

*Odrasli:* Preporučena doza Emtrive je jedna tvrda kapsula od 200 mg, primijenjena peroralno, a uzima se jedanput na dan.

Ako pacijent propusti uzeti dozu Emtrive, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, pacijent treba što prije uzeti Emtrivu s hranom ili bez nje i potom ju nastaviti uzimati prema svom normalnom rasporedu. Ako pacijent propusti uzeti dozu Emtrive u roku duljem od 12 sati, a već je blizu vrijeme za uzimanje sljedeće doze, pacijent ne treba uzeti propuštenu dozu nego jednostavno nastaviti uzimati lijek prema svom uobičajenom rasporedu.

U slučaju da pacijent povraća, a prošlo je manje od 1 sata od uzimanja Emtrive, treba uzeti drugu dozu. Ako pacijent povraća nakon više od 1 sata od uzimanja Emtrive, nije potrebno uzeti još jednu dozu.

### Posebne populacije

*Starije osobe:* Ne postoje podaci o sigurnosti i djelotvornosti primjene u pacijenata starijih od 65 godina. No, za odrasle ne bi trebalo prilagođavati preporučenu dnevnu dozu, osim ako ne postoji dokaz insuficijencije bubrega.

*Insuficijencija bubrega:* Emtricitabin se eliminira izlučivanjem putem bubrega i izloženost emtricitabinu znatno se povećava u pacijenata s insuficijencijom bubrega (vidjeti dio 5.2). Prilagođavanje doze ili intervala doziranja obavezno je za sve pacijente s klirensom kreatinina < 30 mL/min (vidjeti dio 4.4).

U tablici 1 u nastavku navedene su smjernice za prilagodbu intervala doziranja tvrdih kapsula od 200 mg prema stupnju insuficijencije bubrega. Sigurnost i djelotvornost prilagodbi intervala doziranja na svaka 72 ili 96 sati u pacijenata s klirensom kreatinina < 30 mL/min nisu klinički analizirane. Stoga se u tih pacijenata moraju pomno pratiti klinički odgovor na liječenje i funkcija bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti s insuficijencijom bubrega mogu se liječiti i primjenom Emtriva 10 mg/mL oralne otopine da bi se smanjila dnevna doza emtricitabina. Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za Emtriva 10 mg/mL oralnu otopinu.

**Tablica 1: Smjernice za interval doziranja tvrdih kapsula od 200 mg prilagođen prema klirensu kreatinina**

	Klirens kreatinina (mL/min)		
	≥ 30	15 - 29	< 15 (bez funkcije bubrega, potrebna povremena hemodijaliza)*
<b>Preporučeni interval doziranja tvrdih kapsula od 200 mg</b>	Jedna tvrda kapsula od 200 mg svakih 24 sata	Jedna tvrda kapsula od 200 mg svaka 72 sata	Jedna tvrda kapsula od 200 mg svakih 96 sati

\* Podrazumijeva se trosatna hemodijaliza tri puta na tjedan s početkom najmanje 12 h nakon primjene posljednje doze emtricitabina.

Pacijenti s bubrežnom bolešću u završnoj fazi (ESRD, *end-stage renal disease*) koji se liječe drugim vrstama dijalize, npr. ambulantnom peritonejskom dijalizom, nisu ispitani pa se za njih ne mogu preporučiti doze.

*Insuficijencija jetre:* Ne postoje podaci na temelju kojih bi se mogla preporučiti doza za pacijente s insuficijencijom jetre. No, s obzirom na minimalni metabolizam emtricitabina i njegovu eliminaciju putem bubrega, malo je vjerojatno da bi u pacijenata s insuficijencijom jetre bilo potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Ako se prekine liječenje Emtrivom u pacijenata koji su istovremeno inficirani HIV-om i virusom hepatitisa B (HBV), te je pacijente nužno pomno nadzirati zbog pojave znakova egzacerbacije hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

*Pedijatrijska populacija:* Za djecu u dobi od 4 mjeseca i više te za adolescente do 18 godina starosti tjelesne mase najmanje 33 kg, koji mogu progutati tvrde kapsule, preporučena doza Emtrive je jedna tvrda kapsula od 200 mg, primijenjena peroralno, a uzima se jedanput na dan.

Nema podataka o djelotvornosti te postoje vrlo ograničeni podaci o sigurnosti emtricitabina u dojenčadi mlađoj od 4 mjeseca. Stoga se Emtriva ne preporučuje za dojenčad mlađu od 4 mjeseca (za farmakokinetičke podatke za tu dobnu skupinu vidjeti dio 5.2).

Ne postoje podaci na temelju kojih bi se mogla preporučiti doza za pedijatrijske pacijente s insuficijencijom bubrega.

### Način primjene

Emtriva 200 mg tvrde kapsule valja uzimati peroralno s hranom ili bez nje jedanput na dan.

Emtriva je dostupna i kao oralna otopina od 10 mg/mL za dojenčad od 4 mjeseca i više, djecu i pacijente koji ne mogu progutati tvrde kapsule te pacijente s insuficijencijom bubrega. Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za Emtriva 10 mg/mL oralnu otopinu. Zbog razlike u bioraspoloživosti emtricitabina u tvrdim kapsulama i u oralnoj otopini, 240 mg emtricitabina primijenjenog kao oralna otopina trebalo bi imati jednaki učinak na koncentraciju u plazmi kao jedna tvrda kapsula s 200 mg emtricitabina (vidjeti dio 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Općenito

Ne preporučuje se primjena emtricitabina kao jedinog lijeka za liječenje infekcije HIV-om. Mora se koristiti u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Pročitajte i sažetke opisa svojstava lijeka za druge antiretrovirusne lijekove koji se koriste u kombiniranom režimu liječenja.

#### Istovremena primjena drugih lijekova

Emtriva se ne smije uzimati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže emtricitabin ni s lijekovima koji sadrže lamivudin.

#### Oportunističke infekcije

U pacijenata koji primaju emtricitabin ili neku drugu antiretrovirusnu terapiju mogu se i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om, pa zbog toga trebaju ostati pod strogim kliničkim nadzorom liječnika koji imaju iskustva u liječenju pacijenata s bolestima povezanih s HIV-om.

#### Funkcija bubrega

Emtricitabin se prvenstveno eliminira putem bubrega glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. U pacijenata s teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) koji primaju dnevnu dozu od 200 mg emtricitabina u tvrdim kapsulama ili od 240 mg kao oralnu otopinu, može se znatno povećati izloženost emtricitabinu. Stoga je za sve pacijente s klirensom kreatinina < 30 mL/min nužno prilagoditi interval doziranja (prilikom primjene Emtriva 200 mg tvrdih kapsula) ili smanjiti dnevnu dozu emtricitabina (prilikom primjene Emtriva 10 mg/mL oralne otopine). Sigurnost i djelotvornost smjernica za prilagođavanje intervala doziranja navedenih u dijelu 4.2, temelje se na farmakokinetičkim podacima i modeliranju za jednu dozu i nisu klinički analizirane. Stoga je u pacijenata koji se liječe emtricitabinom u produljenom intervalu doziranja, nužno pažljivo pratiti klinički odgovor na liječenje i funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Nužno je oprezno postupati pri istovremenoj primjeni emtricitabina i lijekova koji se eliminiraju aktivnom tubularnom sekrecijom jer takva istovremena primjena može povećati serumsku koncentraciju emtricitabina ili istovremeno primijenjenog lijeka, zbog natjecanja za taj put eliminacije (vidjeti dio 4.5).

#### Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

### Funkcija jetre

Pacijenti s otprije postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećan broj abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART), pa ih treba nadzirati u skladu sa standardnom praksom. Pacijenti s kroničnom infekcijom hepatitisom B ili C liječeni kombiniranom antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava. U slučaju istovremenog antivirusnog liječenja hepatitisa B ili C pročitajte i sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Ako u tih pacijenata nastupe znakovi egzacerbacije bolesti jetre, mora se uzeti u obzir privremen ili trajan prekid liječenja.

### Pacijenti s istovremenom infekcijom HBV-om

Emtricitabin je aktivan *in vitro* protiv HBV-a. No podaci o djelotvornosti i sigurnosti emtricitabina (koji se uzima kao tvrda kapsula od 200 mg jedanput na dan), u pacijenata s istovremenom infekcijom HIV-om i HBV-om, ograničeni su. Primjena emtricitabina u pacijenata s kroničnom infekcijom HBV-om potiče stvaranje jednakih obrazaca mutacije YMDD motiva primijećenih prilikom liječenja lamivudinom. Mutacija YMDD motiva potiče rezistenciju i na emtricitabin i na lamivudin.

U pacijenata istovremeno inficiranih HIV-om i HBV-om nužno je pažljivo pratiti pokazatelje egzacerbacije hepatitisa, kliničkom i laboratorijskom kontrolom od najmanje nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja emtricitabinom. Pogoršanja su zabilježena nakon prekida liječenja emtricitabinom u pacijenata inficiranih HBV-om bez istovremene infekcije HIV-om te su primarno otkrivena na temelju povišenja alanin-aminotransferaza (ALT-a) u serumu uz ponovnu pojavu HBV DNK. U nekih je pacijenata ponovna aktivacija HBV-a povezana s težom bolešću jetre, uključujući dekompenzaciju i zatajenje jetre. Ne postoji dovoljno dokaza da bi se utvrdilo mijenja li ponovno uvođenje liječenja emtricitabinom tijekom egzacerbacije hepatitisa nakon liječenja. U pacijenata s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje se prekid liječenja jer egzacerbacija hepatitisa nakon liječenja može dovesti do dekompenzacije jetre.

### Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu, u različitom stupnju, utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećenoj funkciji mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida, što se pretežno odnosi na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji koji nastupaju kasnije (hipertonija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakom djeteta koje je *in utero* bilo izloženo nukleozidnim i nukleotidnim analogima, a ima tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

### Sindrom imunološke reaktivacije

U pacijenata inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, koja može uzrokovati teška klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju CART-a. Relevantni primjeri obuhvaćaju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije te upala pluća uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje.

Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni u okruženju imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja.

### Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze osobito u pacijenata s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Pacijente treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

### Stariji pacijenti

Emtriva se nije ispitivala u pacijenata starijih od 65 godina. Kod starijih je pacijenata veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega, pa je stoga potrebno primijeniti oprez kad se stariji pacijenti liječe Emtrivom.

### Pedijatrijska populacija

Uz nuspojave u odraslih, klinička ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji inficiranoj HIV-om pokazala su češću pojavu anemije i promjenu boje kože (vidjeti dio 4.8).

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

*In vitro*, emtricitabin nije inhibirao metabolizam posredovan nekim od sljedećih izoenzima CYP450 u ljudi: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Emtricitabin nije inhibirao enzim odgovoran za glukuronidaciju. Na temelju rezultata tih ispitivanja *in vitro* i poznatih puteva eliminacije emtricitabina smatra se kako je potencijal za interakciju emtricitabina s drugim lijekovima, posredstvom CYP450, malen.

Nema klinički značajnih interakcija prilikom istovremene primjene emtricitabina s indinavirom, zidovudinom, stavudinom, famciklovirom ili tenofovirdizoproksil fumaratom.

Emtricitabin se primarno izlučuje glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. Izuzev famciklovira i tenofovirdizoproksil fumarata, nije procijenjen učinak istovremene primjene emtricitabina i drugih lijekova koji se luče bubrežnim putem, ili drugih lijekova za koje je poznato da utječu na bubrežnu funkciju. Istovremena primjena emtricitabina i lijekova koji se eliminiraju aktivnom tubularnom sekrecijom može uzrokovati povećanje serumske koncentracije emtricitabina, ili lijeka koji se istovremeno primjenjuje, zbog kompetitivnosti za taj put eliminacije.

Još ne postoje klinička iskustva s istovremenom primjenom analoga citidina. Stoga se trenutno ne može preporučiti primjena emtricitabina u kombinaciji s lamivudinom za liječenje infekcije HIV-om.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Ograničeni podaci u trudnica (između 300 i 1000 ishoda trudnoća) ne ukazuju na malformacije ili fetalnu/neonatalnu toksičnost povezanu s emtricitabinom. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost. Može se razmotriti primjena emtricitabina tijekom trudnoće, ako je neophodno.

### Dojenje

Pokazalo se da se emtricitabin izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učinku emtricitabina na novorođenčad/dojenčad. Stoga se Emtriva ne bi trebala primjenjivati tijekom dojenja.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

### Plodnost

Nema podataka o učinku emtricitabina na plodnost u čovjeka. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak emtricitabina na plodnost.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No pacijente je potrebno obavijestiti da je zabilježena omaglica tijekom liječenja emtricitabinom.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak profila sigurnosti primjene

Tijekom kliničkih ispitivanja provedenih na odraslim osobama inficiranim HIV-om najčešće zabilježene nuspojave emtricitabina su proljev (14,0%), glavobolja (10,2%), povišena kreatin kinaza (10,2%) i mučnina (10,0%). Uz nuspojave zabilježene u odraslih, klinička ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji zaraženoj HIV-om pokazala su češću pojavu anemije (9,5%) i promjenu boje kože (31,8%).

Prekid terapije Emtrivom u pacijenata istovremeno inficiranih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

##### Tablični prikaz nuspojava

Procjena nuspojava iz podataka prikupljenih kliničkim ispitivanjima temelji se na iskustvima prikupljenima tijekom tri ispitivanja provedenih na odraslim (n = 1479) te tri pedijatrijska ispitivanja (n = 169). Tijekom ispitivanja provedenih na odraslima, 1039 pacijenata koji nisu bili prethodno liječeni te 440 pacijenata koji su već liječeni primarno je tijekom 48 tjedana emtricitabin (n = 814) ili usporedni lijek (n = 665) u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Nuspojave, za koje se na temelju kliničkih ispitivanja na odraslima i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, sumnja (ili smatra da je moguća) povezanost s liječenjem, navedene su niže u Tablici 2 po organskim sustavima i učestalosti. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost je definirana kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) ili manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ).

**Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava povezanih s emtricitabinom na temelju kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja u promet.**

Učestalost	Emtricitabin
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>	
Često:	neutropenija
Manje često:	anemija <sup>2</sup>
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	
Često:	alergijske reakcije
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	
Često:	hipertrigliceridemija, hiperglikemija
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	
Često:	nesanica, abnormalni snovi
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	
Vrlo često:	glavobolja
Često:	omaglica
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	
Vrlo često:	proljev, mučnina
Često:	povišena amilaza uključujući povišenu amilazu gušterače, povišena serumska lipaza, povraćanje, bolovi u truhu, dispepsija
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	
Često:	povišena aspartat aminotransferaza (AST) u serumu i/ili povišena ALT u serumu, hiperbilirubinemija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	
Često:	vezikulobulozni osip, pustulozni osip, makulopapularni osip, drugi osip, pruritus, urtikarija, promjena boje kože (pojačana pigmentacija) <sup>1,2</sup>
Manje često:	angioedem <sup>3</sup>
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	
Vrlo često:	povišena kreatin kinaza

Učestalost	Emtricitabin
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	
Često:	bol, astenija

<sup>1</sup> Vidjeti dio 4.8, *Opis odabranih nuspojava* za dodatne podatke.

<sup>2</sup> Anemija je bila česta, a promjena boje kože (povećana pigmentacija) vrlo česta kad se emtricitabin primjenjivao u pedijatrijskih pacijenata (vidjeti dio 4.8, *Pedijatrijska populacija*).

<sup>3</sup> Ova nuspojava prepoznata je tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet, ali nije opažena u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima emtricitabina u odraslih ili u kliničkim ispitivanjima emtricitabina u pedijatrijskih pacijenata inficiranih HIV-om. Kategorija manje česte učestalosti procijenjena je pomoću statističkog proračuna na temelju ukupnog broja pacijenata izloženih emtricitabinu u tim kliničkim ispitivanjima (n = 1563).

### Opis odabranih nuspojava

*Promjena boje kože (povećana pigmentacija):* Promjena boje kože koja se najčešće manifestira hiperpigmentacijom na dlanovima i/ili tabanima uglavnom je bila blaga, bez simptoma i bez veće kliničke važnosti. Mehanizam nije poznat.

*Metabolički parametri:* Tijekom antiretrovirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

*Sindrom imunološke reaktivacije:* U pacijenata inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka CART-a može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

*Osteonekroza:* Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u pacijenata s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženosti CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

### Pedijatrijska populacija

Procjena nuspojava u pedijatrijskih pacijenata, iz podataka prikupljenih kliničkim ispitivanjima, temelji se na iskustvima prikupljenima tijekom tri pedijatrijska ispitivanja (n = 169), provedenima na pedijatrijskim pacijentima inficiranim HIV-om u dobi od 4 mjeseca do 18 godina, koji nisu bili prethodno liječeni (n = 123) i koji su već liječeni (n = 46), a koji su tijekom ispitivanja liječeni emtricitabinom u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Uz nuspojave zabilježene u odraslih (vidjeti dio 4.8, *Tablični prikaz nuspojava*), u pedijatrijskih pacijenata češće su zabilježene sljedeće nuspojave: anemija je bila česta (9,5%), a promjena boje kože (povećana pigmentacija) bila je vrlo česta (31,8%) u pedijatrijskih pacijenata.

### Druge posebne populacije

*Stariji pacijenti:* Emtriva se nije ispitivala u pacijenata starijih od 65 godina. U starijih pacijenata postoji veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega, pa je stoga nužan oprez prilikom liječenja starijih pacijenata Emtrivom (vidjeti dio 4.2).

*Pacijenti s oštećenjem funkcije bubrega:* Emtricitabin se eliminira izlučivanjem putem bubrega i izloženost emtricitabinu znatno se povećava u pacijenata s insuficijencijom bubrega. Prilagođavanje doze ili intervala doziranja obavezno je za sve pacijente s klirensom kreatinina < 30 mL/min (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

*Pacijenti istovremeno inficirani HIV-om i HBV-om:* Profil nuspojava u pacijenata s istovremenom infekcijom HBV-om sličan je profilu koji je zapažen u pacijenata zaraženih virusom HIV-a bez istovremene infekcije HBV-om. No, kao što se u toj populaciji pacijenata i očekuje, porast vrijednosti AST i ALT bio je češći nego u općoj populaciji zaraženoj HIV-om.

*Egzacerbacija hepatitisa nakon prekida liječenja:* U pacijenata s HIV-om i istovremenom infekcijom HBV-om nakon prekida liječenja može doći do pogoršanja hepatitisa (vidjeti dio 4.4).



#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

Primjena emtricitabina u dozi do 1200 mg povezana je s gore navedenim nuspojavama (vidjeti dio 4.8).

U slučaju predoziranja, pacijent mora biti pod nadzorom radi praćenja znakova toksičnosti te mu se, prema potrebi, mora pružiti standardno liječenje.

Hemodijalizom se može ukloniti do 30% doze emtricitabina. Nije poznato može li se emtricitabin ukloniti peritonejskom dijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AF09

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Emtricitabin je sintetski nukleozidni analog citidina s aktivnošću koja je specifična za viruse HIV-1, HIV-2 i HBV.

Stanični enzimi fosforiliraju emtricitabin u emtricitabin 5'-trifosfat koji kompetitivno inhibira HIV-1 reverznu transkriptazu, što rezultira prekidom lanca DNK. Emtricitabin je slabi inhibitor DNK polimeraza  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\epsilon$  te mitohondrijske DNK polimeraze  $\gamma$  u sisavaca.

Nije se pokazala citotoksičnost emtricitabina na mononuklearne stanice periferne krvi (PBMC), utvrđene linije stanica limfocita te monocita-makrofaga ni na tvorne stanice koštane srži *in vitro*. Toksičnost po mitohondrije nije dokazana *in vitro* ni *in vivo*.

*Antivirusno djelovanje in vitro:* Vrijednost inhibitorne koncentracije pri 50% ( $IK_{50}$ ) emtricitabina na laboratorijske i kliničke izolate virusa HIV-1 u rasponu je od 0,0013 do 0,5  $\mu\text{mol/L}$ . Pri ispitivanjima emtricitabina u kombinaciji s inhibitorima proteaze, nukleozidnim, nukleotidnim i nenukleozidnim analogima inhibitora reverzne transkriptaze HIV-a, opaženi su aditivni do sinergistički učinci. Većina tih kombinacija nije ispitana u ljudi.

Prilikom ispitivanja aktivnosti na laboratorijskim sojevima HBV-a vrijednost  $IK_{50}$  emtricitabina bila je u rasponu od 0,01 do 0,04  $\mu\text{mol/L}$ .

*Rezistencija:* Rezistencija virusa HIV-1 na emtricitabin razvija se kao rezultat promjena kodona 184 koje uzrokuju promjenu metionina u valin (opažen je i posrednik izoleucin) reverzne transkriptaze HIV-a. Ta je mutacija virusa HIV-1 opažena i *in vitro* i u pacijenata inficiranih virusom HIV-1.

Virusi rezistentni na emtricitabin bili su križno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osjetljivost na druge nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) (zidovudin, stavudin, tenofovir, abakavir i didanozin), sve nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NNRTI) i sve inhibitore proteaze. Virus rezistentni na zidovudin, didanozin i NNRTI zadržali su osjetljivost na emtricitabin ( $IK_{50} = 0,002 \mu\text{mol/L}$  do  $0,08 \mu\text{mol/L}$ ).

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Emtricitabin se u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima, uključujući nukleozidne analoge, nenukleozidne analoge i inhibitore proteaze, pokazao djelotvornim pri liječenju infekcije HIV-a i u pacijenata koji nisu bili prethodno liječeni te u pacijenata koji su već liječeni, a u kojih je virološka kontrola stabilna. Nema iskustva primjene emtricitabina u pacijenata u kojih trenutno liječenje nije uspješno ili u kojih višestruki režimi liječenja nisu bili uspješni.

U odraslih koji nisu prethodno liječeni antiretrovirusnim lijekovima, emtricitabin je bio značajno superioran stavudinu prilikom pojedinačnog kombiniranja s didanozinom i efavirenzom tijekom 48 tjedana liječenja. Analiza fenotipa nije pokazala znatne promjene osjetljivosti na emtricitabin, ako se nije razvila mutacija M184V/I.

U virološki stabilnih odraslih pacijenata koji su prethodno liječeni pokazalo se da emtricitabin u kombinaciji s NRTI-jem (stavudinom ili zidovudinom) i inhibitorom proteaze ili NNRTI-jem nema slabije djelovanje od lamivudina u pogledu udjela respondera (< 400 kopija/mL) tijekom 48 tjedana (77% emtricitabina, 82% lamivudina). Tijekom dodatnog ispitivanja, odrasli pacijenti koji su prethodno liječeni te primaju visoko aktivno antiretrovirusno liječenje (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) na temelju stabilnog inhibitora proteaze, slučajnim odabirom razvrstani su u dvije skupine: u jednoj su pacijenti liječeni režimom koji sadrži emtricitabin jedanput na dan, a u drugoj je nastavljena HAART-terapija inhibitorom proteaze. Nakon 48 tjedana terapije, terapija režimom koji sadrži emtricitabin pokazala je ekvivalentan udio pacijenata s HIV RNK < 400 kopija/mL (94% u skupini emtricitabina naspram 92%) te veći udio pacijenata s HIV RNK < 50 kopija/mL (95% za emtricitabin naspram 87%) u usporedbi s pacijentima koji su nastavili HAART-terapiju inhibitorom proteaze.

### Pedijatrijska populacija

U dojenčadi i djece starije od 4 mjeseca većina je pacijenata postigla ili održala potpunu supresiju HIV-1 RNK u plazmi tijekom 48 tjedana (89% postiglo je  $\leq 400$  kopija/mL, a 77% postiglo je  $\leq 50$  kopija/mL).

Ne postoje klinička iskustva s primjenom emtricitabina u dojenčadi mlađoj od 4 mjeseca.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Emtricitabin se vrlo brzo i opsežno apsorbira nakon peroralne primjene, a najveće su koncentracije u plazmi 1 do 2 sata nakon primjene. U 20 ispitanika inficiranih HIV-om koji su jedanput na dan primali 200 mg emtricitabina u obliku tvrdih kapsula, vršna koncentracija emtricitabina u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi ( $C_{max}$ ) iznosila je  $1,8 \pm 0,7$   $\mu\text{g/mL}$ , najniža koncentracija ( $C_{min}$ ) iznosila je  $0,09 \pm 0,07$   $\mu\text{g/mL}$ , a područje ispod vremenske krivulje koncentracije u plazmi tijekom 24-satnog intervala doziranja (AUC) iznosilo je  $10,0 \pm 3,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ . Najniže koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže dostigle su razine koje su otprilike četverostruko iznad *in vitro* vrijednosti  $IK_{90}$  djelovanja protiv HIV-a.

Apsolutna bioraspoloživost emtricitabina iz Emtriva 200 mg tvrdih kapsula procijenjena je na 93%, a apsolutna biološka dostupnost iz Emtriva 10 mg/mL oralne otopine procijenjena je na 75%.

Tijekom pilot-ispitivanja provedenog na djeci te ispitivanja definitivne bioekvivalencije, provedenog na odraslima, pokazalo se da je bioraspoloživost Emtriva 10 mg/mL oralne otopine približno 80% biološke dostupnosti Emtriva 200 mg tvrdih kapsula. Razlog te razlike nije poznat. Zbog razlike u bioraspoloživosti, 240 mg emtricitabina primijenjenog u obliku oralne otopine, trebalo bi postići razine u plazmi slične onima zabilježenima nakon primjene jedne tvrde kapsule od 200 mg emtricitabina. Stoga djeca tjelesne težine od najmanje 33 kg mogu uzeti jednu tvrdu kapsulu od 200 mg dnevno ili oralnu otopinu do maksimalne doze od 240 mg (24 mL) jedanput na dan.

Primjena Emtriva 200 mg tvrdih kapsula uz obrok s visokim udjelom masnoće ili primjena Emtriva 10 mg/mL oralne otopine uz obrok s niskim ili visokim udjelom masnoće nije imala utjecaj na

sistemska izloženost ( $AUC_{0-\infty}$ ) emtricitabina, stoga se Emtriva 200 mg tvrde kapsule i Emtriva 10 mg/mL oralna otopina mogu primjenjivati uz hranu ili bez nje.

### Distribucija

*In vitro* vezanje emtricitabina na humane proteine plazme bilo je < 4% i nije ovisilo o koncentraciji u rasponu od 0,02 do 200 µg/mL. Srednji omjer koncentracija plazme naprema krvi bio je približno 1,0, a srednji omjer koncentracija sjemena naprema plazmi približno 4,0.

Prividni volumen distribucije nakon intravenske primjene emtricitabina bio je  $1,4 \pm 0,3$  L/kg, što upućuje na to da se emtricitabin široko raspodjeljuje po tijelu u prostore unutarstaničnih i izvanstaničnih tekućina.

### Biotransformacija

Metabolizam emtricitabina je ograničen. Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolnog dijela molekule, pri čemu nastaju 3'-sulfoksid diastereomeri (oko 9% doze), i konjugaciju s glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukuronid (oko 4% doze).

Emtricitabin nije inhibirao *in vitro* metabolizam lijeka posredovan sljedećim izoenzimima CYP450 u ljudi: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4.

Također, emtricitabin nije inhibirao uridin-5'-difosfoglukuronil transferazu, enzim koji je odgovoran za glukuronidaciju.

### Eliminacija

Emtricitabin se prvenstveno izlučuje putem bubrega pri čemu se čitava doza izolira iz mokraće (oko 86%) i stolice (oko 14%). Trinaest posto doze emtricitabina izolirano je u mokraći kao tri metabolita. Sistemski klirens emtricitabina u prosjeku je iznosio 307 mL/min (4,03 mL/min/kg). Nakon peroralne primjene poluvrijeme eliminacije emtricitabina iznosi približno 10 sati.

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika emtricitabina proporcionalna je dozi u rasponu doza od 25 do 200 mg nakon jedne ili ponovljene primjene.

*Unutarstanična farmakokinetika:* Unutarstanični poluvijek emtricitabin-trifosfata u mononuklearnim stanicama periferne krvi (PBMC) tijekom kliničkog ispitivanja iznosio je 39 sati. Unutarstanične razine trifosfata povećale su se s povećanjem doze, ali su pri dozama od 200 mg ili većima dostigle gornju granicu.

### Odrasli pacijenti s insuficijencijom bubrega

Farmakokinetički parametri određeni su nakon primjene jednokratnih doza od 200 mg emtricitabina, u obliku tvrdih kapsula, u 30 ispitanika koji nisu bili inficirani virusom HIV-a, a imali su različite stupnjeve insuficijencije bubrega. Ispitanici su bili grupirani prema početnom klirensu kreatinina (normalna funkcija pri > 80 mL/min, blago oštećenje pri 50-80 mL/min, umjereno oštećenje pri 30-49 mL/min, teško oštećenje pri < 30 mL/min i bez funkcije bubrega uz potrebnu hemodijalizu pri < 15 mL/min).

Sistemska izloženost emtricitabinu (srednja vrijednost ± standardna devijacija) povećala se s  $11,8 \pm 2,9$  µg·h/mL u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega na  $19,9 \pm 1,1$  µg·h/mL u pacijenata s blagim oštećenjem funkcije bubrega,  $25,0 \pm 5,7$  µg·h/mL u pacijenata s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i  $34,0 \pm 2,1$  µg·h/mL u pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U pacijenata na hemodijalizi, s bubrežnom bolešću u završnoj fazi (ESRD), u dijalizatu je izolirano približno 30% doze emtricitabina tijekom trosatne dijalize započete u roku od 90 minuta od doziranja emtricitabinom (brzina protoka krvi od 400 mL/min i brzina protoka dijalizata od približno 600 mL/min).

### Insuficijencija jetre

Farmakokinetika emtricitabina nije ispitana u ispitanika koji nisu zaraženi virusom HBV-a, a koji imaju različit stupanj insuficijencije jetre. Općenito je farmakokinetika emtricitabina u osoba inficiranih virusom HBV-a bila slična farmakokinetici u zdravih ispitanika i u HIV-om zaraženih ispitanika.

### Dob

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za stariju populaciju (stariju od 65 godina).

### Spol

Premda su srednji  $C_{max}$  i  $C_{min}$  bili približno 20% veći, a srednji AUC 16% veći u ženskih pacijenata nego u muških, razlika se ne smatra klinički značajnom.

### Etnička pripadnost

Nisu ustanovljene klinički važne razlike u farmakokinetici vezane uz etničku pripadnost.

### Pedijatrijska populacija

Općenito, farmakokinetika emtricitabina u dojenčadi, djece i adolescenata (u dobi od 4 mjeseca do 18 godina) slična je farmakokinetici u odraslih osoba.

Srednji AUC u 77 dojenčadi, djece i adolescenata, koji su primali 6 mg/kg emtricitabina jedanput na dan kao oralnu otopinu ili 200 mg emtricitabina u tvrdim kapsulama jedanput na dan, bio je sličan srednjem AUC-u od 10,0  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  u 20 odraslih pacijenata koji su primali tvrde kapsule od 200 mg jedanput na dan.

Tijekom otvorenog nekomparativnog ispitivanja dobiveni su farmakokinetički podaci za 20 novorođenčadi majki inficiranih HIV-om koji su primali 4-dnevnu terapiju oralne otopine emtricitabina između prvog tjedna života i 3 mjeseca starosti u dozama od 3 mg/kg jedanput na dan. To je pola odobrene doze za dojenčad od 4 mjeseca i starije (6 mg/kg). Prividni klirens iz cijelog tijela u stanju dinamičke ravnoteže (CL/F) povećavao se s dobi tijekom tromjesečnog razdoblja uz odgovarajuće smanjenje AUC-a. Izloženost emtricitabinu u plazmi (AUC) u dojenčadi do 3 mjeseca starosti koja su primala 3 mg/kg emtricitabina jedanput na dan bila je slična izloženosti zabilježenoj pri dozama od 6 mg/kg jedanput na dan u HIV-om inficiranih odraslih i djece od 4 mjeseca i starije.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule

krospovidon

magnezijev stearat (E572)

mikrokristalična celuloza (E460)

povidon (E1201)

#### Ovojnica kapsule

želatina

indigotin (E132)

titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje sadrži  
crni željezov oksid (E172)  
šelak (E904)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

Boca  
4 godine

Blister  
3 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa sigurnosnim polipropilenskim zatvaračem za djecu, koja sadrži 30 tvrdih kapsula.

Blisteri izrađeni od poliklorotrifluoetilena (PCTFE) / polietilena (PE) / polivinilklorida (PVC) / aluminijski. Svako blister pakiranje sadrži 30 tvrdih kapsula.

Veličina pakiranja: 30 tvrdih kapsula.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 24. listopada 2003.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. rujna 2008.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

Emtriva 10 mg/mL oralna otopina

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL oralne otopine Emtriva sadrži 10 mg emtricitabina.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Svaka doza (24 mL) sadrži 36 mg metilparahidroksibenzoata (E218), 3,6 mg propilparahidroksibenzoata (E216), 1,2 mg boje sunset yellow (E110), 480 mg propilenglikola te 38 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bistra otopina je narančaste do tamnonarančaste boje.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Emtriva je indicirana u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih osoba i djece u dobi od 4 mjeseca i više, inficiranih virusom humane imunodeficijencije-1 (HIV-1).

Ova je indikacija utemeljena na ispitivanjima provedenima na pacijentima koji nisu bili prethodno liječeni te pacijentima koji su bili liječeni, a u kojih je virološka kontrola bila stabilna. Nema iskustva primjene Emtrive u pacijenata u kojih trenutno liječenje nije uspješno ili u kojih višestruki režimi liječenja nisu bili uspješni (vidjeti dio 5.1).

Prilikom odlučivanja o novom režimu liječenja liječenju pacijenata, u kojih antiretrovirusni režim liječenja nije bio uspješan, nužno je pažljivo razmotriti uzorke mutacija povezanih s drugim lijekovima i prijašnjim liječenjima pojedinog pacijenta. Ako je dostupno, preporučuje se ispitivanje rezistencije.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om.

Doziranje

Emtriva 10 mg/mL oralna otopina može se uzimati s hranom ili bez nje. Uz nju se isporučuje mjerna čašica (vidjeti dio 6.5).

*Odrasli:* Preporučena doza Emtriva 10 mg/mL oralne otopine je 240 mg (24 mL), a uzima se jedanput na dan.

Ako pacijent propusti uzeti dozu Emtrive, a prošlo je manje od 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, pacijent treba što prije uzeti Emtrivu s hranom ili bez nje i potom ju nastaviti uzimati prema svom normalnom rasporedu. Ako pacijent propusti uzeti dozu Emtrive u roku duljem od

12 sati, a već je blizu vrijeme za uzimanje sljedeće doze, pacijent ne treba uzeti propuštenu dozu nego jednostavno nastaviti uzimati lijek prema svom uobičajenom rasporedu.

U slučaju da pacijent povraća, a prošlo je manje od 1 sata od uzimanja Emtrive, treba uzeti drugu dozu. Ako pacijent povraća nakon više od 1 sata od uzimanja Emtrive, nije potrebno uzeti još jednu dozu.

Za odrasle, adolescente i djecu tjelesne mase od najmanje 33 kg koja mogu progutati tvrde kapsule, dostupne su Emtriva 200 mg tvrde kapsule. Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka Emtriva 200 mg tvrdih kapsula. Zbog razlike u biološkoj dostupnosti emtricitabina u tvrdim kapsulama i u oralnoj otopini, 240 mg (24 mL) emtricitabina primijenjenog kao oralna otopina trebalo bi imati jednaki učinak na koncentraciju u plazmi kao jedna tvrda kapsula s 200 mg emtricitabina (vidjeti dio 5.2).

#### Posebne populacije

*Starije osobe:* Ne postoje podaci o sigurnosti i djelotvornosti primjene u pacijenata starijih od 65 godina. No, za odrasle ne bi trebalo prilagođavati preporučenu dnevnu dozu, osim ako ne postoji dokaz insuficijencije bubrega.

*Insuficijencija bubrega:* Emtricitabin se eliminira izlučivanjem putem bubrega i izloženost emtricitabinu znatno se povećava u pacijenata s insuficijencijom bubrega (vidjeti dio 5.2). Prilagođavanje doze ili intervala doziranja obavezno je za sve pacijente s klirensom kreatinina < 30 mL/min (vidjeti dio 4.4).

U tablici 1 u nastavku navedene su dnevne doze Emtriva 10 mg/mL oralne otopine prema stupnju insuficijencije bubrega. Sigurnost i djelotvornost doza nisu klinički analizirane. Stoga se u tih pacijenata moraju pomno pratiti klinički odgovor na liječenje i funkcija bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti s insuficijencijom bubrega mogu se liječiti i primjenom Emtriva 200 mg tvrdih kapsula uz prilagođene intervale doziranja. Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za Emtriva 200 mg tvrde kapsule.

**Tablica 1: Dnevne doze Emtriva 10 mg/mL oralne otopine prilagođene prema klirensu kreatinina**

	Klirens kreatinina (mL/min)		
	≥ 30	15 - 29	< 15 (bez funkcije bubrega, potrebna povremena hemodijaliza)*
<b>Preporučena doza Emtriva 10 mg/mL oralne otopine svaka 24 sata</b>	240 mg (24 mL)	80 mg (8 mL)	60 mg (6 mL)

\* Podrazumijeva se trosatna hemodijaliza tri puta na tjedan s početkom najmanje 12 h nakon primjene posljednje doze emtricitabina.

Pacijenti s bubrežnom bolešću u završnoj fazi (ESRD, *end-stage renal disease*) koji se liječe drugim vrstama dijalize, npr. ambulantnom peritonejskom dijalizom, nisu ispitani pa se za njih ne mogu preporučiti doze.

*Insuficijencija jetre:* Ne postoje podaci na temelju kojih bi se mogla preporučiti doza za pacijente s insuficijencijom jetre. No, s obzirom na minimalni metabolizam emtricitabina i njegovu eliminaciju putem bubrega, malo je vjerojatno da bi u pacijenata s insuficijencijom jetre bilo potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Ako se prekine liječenje Emtrivom u pacijenata koji su istovremeno inficirani HIV-om i virusom hepatitisa B (HBV), te je pacijente nužno pomno nadzirati zbog pojave znakova egzacerbacije hepatitisa (vidjeti dio 4.4).



*Pedijatrijska populacija:* Preporučena doza Emtriva 10 mg/mL oralne otopine iznosi 6 mg/kg do najviše 240 mg (24 mL) jedanput na dan.

Djeca u dobi od 4 mjeseca i starija, tjelesne mase najmanje 33 kg mogu uzimati jednu tvrdnu kapsulu od 200 mg na dan ili mogu emtricitabin uzimati kao oralnu otopinu do maksimalne doze od 240 mg jedanput na dan.

Nema podataka o djelotvornosti te postoje vrlo ograničeni podaci o sigurnosti emtricitabina u dojenčadi mlađoj od 4 mjeseca. Stoga se Emtriva ne preporučuje za dojenčad mlađu od 4 mjeseca (za farmakokinetičke podatke za tu dobnu skupinu vidjeti dio 5.2).

Ne postoje podaci na temelju kojih bi se mogla preporučiti doza za pedijatrijske pacijente s insuficijencijom bubrega.

#### Način primjene

Emtriva 10 mg/mL oralnu otopinu valja uzimati peroralno s hranom ili bez nje jedanput na dan. Uz nju se isporučuje mjerna čašica (vidjeti dio 6.5).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Općenito

Ne preporučuje se primjena emtricitabina kao jedinog lijeka za liječenje infekcije HIV-om. Mora se koristiti u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Pročitajte i sažetke opisa svojstava lijeka za druge antiretrovirusne lijekove koji se koriste u kombiniranom režimu liječenja.

#### Istovremena primjena drugih lijekova

Emtriva se ne smije uzimati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže emtricitabin ni s lijekovima koji sadrže lamivudin.

#### Oportunističke infekcije

U pacijenata koji primaju emtricitabin ili neku drugu antiretrovirusnu terapiju mogu se i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om, pa zbog toga trebaju ostati pod strogim kliničkim nadzorom liječnika koji imaju iskustva u liječenju pacijenata s bolestima povezanih s HIV-om.

#### Funkcija bubrega

Emtricitabin se prvenstveno eliminira putem bubrega glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. U pacijenata s teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) koji primaju dnevnu dozu od 200 mg emtricitabina u tvrdim kapsulama ili od 240 mg kao oralnu otopinu, može se znatno povećati izloženost emtricitabinu. Stoga je za sve pacijente s klirensom kreatinina < 30 mL/min nužno prilagoditi interval doziranja (prilikom primjene Emtriva 200 mg tvrdih kapsula) ili smanjiti dnevnu dozu emtricitabina (prilikom primjene Emtriva 10 mg/mL oralne otopine). Sigurnost i djelotvornost smanjenih doza, navedenih u dijelu 4.2, temelje se na farmakokinetičkim podacima i modeliranju za jednu dozu i nisu klinički analizirane. Stoga je u pacijenata koji se liječe smanjenom dozom emtricitabina, nužno pažljivo pratiti klinički odgovor na liječenje i funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Nužno je oprezno postupati pri istovremenoj primjeni emtricitabina i lijekova koji se eliminiraju aktivnom tubularnom sekrecijom jer takva istovremena primjena može povećati serumsku koncentraciju emtricitabina ili istovremeno primijenjenog lijeka, zbog natjecanja za taj put eliminacije (vidjeti dio 4.5).

### Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

### Funkcija jetre

Pacijenti s otprije postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećan broj abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART), pa ih treba nadzirati u skladu sa standardnom praksom. Pacijenti s kroničnom infekcijom hepatitisom B ili C liječeni kombiniranom antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava. U slučaju istovremenog antivirusnog liječenja hepatitisa B ili C pročitajte i sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Ako u tih pacijenata nastupe znakovi egzacerbacije bolesti jetre, mora se uzeti u obzir privremen ili trajan prekid liječenja.

### Pacijenti s istovremenom infekcijom HBV-om

Emtricitabin je aktivan *in vitro* protiv HBV-a. No podaci o djelotvornosti i sigurnosti emtricitabina (koji se uzima kao tvrda kapsula od 200 mg jedanput na dan), u pacijenata s istovremenom infekcijom HIV-om i HBV-om, ograničeni su. Primjena emtricitabina u pacijenata s kroničnom infekcijom HBV-om potiče stvaranje jednakih obrazaca mutacije YMDD motiva primijećenih prilikom liječenja lamivudinom. Mutacija YMDD motiva potiče rezistenciju i na emtricitabin i na lamivudin.

U pacijenata istovremeno inficiranih HIV-om i HBV-om nužno je pažljivo pratiti pokazatelje egzacerbacije hepatitisa, kliničkom i laboratorijskom kontrolom od najmanje nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja emtricitabinom. Pogoršanja su zabilježena nakon prekida liječenja emtricitabinom u pacijenata inficiranih HBV-om bez istovremene infekcije HIV-om te su primarno otkrivena na temelju povišenja alanin-aminotransferaza (ALT-a) u serumu uz ponovnu pojavu HBV DNK. U nekih je pacijenata ponovna aktivacija HBV-a povezana s težom bolešću jetre, uključujući dekompenzaciju i zatajenje jetre. Ne postoji dovoljno dokaza da bi se utvrdilo mijenja li ponovno uvođenje liječenja emtricitabinom tijekom egzacerbacije hepatitisa nakon liječenja. U pacijenata s uznapređovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje se prekid liječenja jer egzacerbacija hepatitisa nakon liječenja može dovesti do dekompenzacije jetre.

### Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu, u različitom stupnju, utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećenoj funkciji mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida, što se pretežno odnosi na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji koji nastupaju kasnije (hipertonija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo nukleozidnim i nukleotidnim analogima, a ima tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

### Sindrom imunološke reaktivacije

U pacijenata inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, koja može uzrokovati teška klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju CART-a. Relevantni primjeri obuhvaćaju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije te upala pluća

uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje.

Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni u okruženju imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja.

#### Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze osobito u pacijenata s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Pacijente treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Oralna otopina Emtriva sadrži boju sunset yellow (E110) koja može uzrokovati alergijske reakcije, te metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat (E216) koji mogu uzrokovati alergijske reakcije (koje mogu biti zakašnjenje). Ovaj lijek sadrži 38 mg natrija po 24 mL, što odgovara 1,8% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

#### Stariji pacijenti

Emtriva se nije ispitivala u pacijenata starijih od 65 godina. Kod starijih je pacijenata veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega, pa je stoga potrebno primijeniti oprez kad se stariji pacijenti liječe Emtrivom.

#### Pedijatrijska populacija

Uz nuspojave u odraslih, klinička ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji inficiranoj HIV-om pokazala su češću pojavu anemije i promjenu boje kože (vidjeti dio 4.8).

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

*In vitro*, emtricitabin nije inhibirao metabolizam posredovan nekim od sljedećih izoenzima CYP450 u ljudi: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Emtricitabin nije inhibirao enzim odgovoran za glukuronidaciju. Na temelju rezultata tih ispitivanja *in vitro* i poznatih puteva eliminacije emtricitabina smatra se kako je potencijal za interakciju emtricitabina s drugim lijekovima, posredstvom CYP450, malen.

Nema klinički značajnih interakcija prilikom istovremene primjene emtricitabina s indinavirom, zidovudinom, stavudinom, famciklovirom ili tenofovirdizoproksil fumaratom.

Emtricitabin se primarno izlučuje glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. Izuzev famciklovira i tenofovirdizoproksil fumarata, nije procijenjen učinak istovremene primjene emtricitabina i drugih lijekova koji se luče bubrežnim putem, ili drugih lijekova za koje je poznato da utječu na bubrežnu funkciju. Istovremena primjena emtricitabina i lijekova koji se eliminiraju aktivnom tubularnom sekrecijom može uzrokovati povećanje serumske koncentracije emtricitabina, ili lijeka koji se istovremeno primjenjuje, zbog kompetitivnosti za taj put eliminacije.

Još ne postoje klinička iskustva s istovremenom primjenom analoga citidina. Stoga se trenutno ne može preporučiti primjena emtricitabina u kombinaciji s lamivudinom za liječenje infekcije HIV-om.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ograničeni podaci u trudnica (između 300 i 1000 ishoda trudnoća) ne ukazuju na malformacije ili fetalnu/neonatalnu toksičnost povezanu s emtricitabinom. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na

reproduktivnu toksičnost. Može se razmotriti primjena emtricitabina tijekom trudnoće, ako je neophodno.

#### Dojenje

Pokazalo se da se emtricitabin izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učinku emtricitabina na novorođenčad/dojenčad. Stoga se Emtriva ne bi trebala primjenjivati tijekom dojenja.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

#### Plodnost

Nema podataka o učinku emtricitabina na plodnost u čovjeka. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak emtricitabina na plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No pacijente je potrebno obavijestiti da je zabilježena omaglica tijekom liječenja emtricitabinom.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak profila sigurnosti primjene

Tijekom kliničkih ispitivanja provedenih na odraslim osobama inficiranim HIV-om najčešće zabilježene nuspojave emtricitabina su proljev (14,0%), glavobolja (10,2%), povišena kreatin kinaza (10,2%) i mučnina (10,0%). Uz nuspojave zabilježene u odraslih, klinička ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji zaraženoj HIV-om pokazala su češću pojavu anemije (9,5%) i promjenu boje kože (31,8%).

Prekid terapije Emtrivom u pacijenata istovremeno inficiranih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

#### Tablični prikaz nuspojava

Procjena nuspojava iz podataka prikupljenih kliničkim ispitivanjima temelji se na iskustvima prikupljenima tijekom tri ispitivanja provedenih na odraslim (n = 1479) te tri pedijatrijska ispitivanja (n = 169). Tijekom ispitivanja provedenih na odraslima, 1039 pacijenata koji nisu bili prethodno liječeni te 440 pacijenata koji su već liječeni primarno je tijekom 48 tjedana emtricitabin (n = 814) ili usporedni lijek (n = 665) u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Nuspojave, za koje se na temelju kliničkih ispitivanja na odraslima i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, sumnja (ili smatra da je moguća) povezanost s liječenjem, navedene su niže u Tablici 2 po organskim sustavima i učestalosti. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost je definirana kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) ili manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ).

**Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava povezanih s emtricitabinom na temelju kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja u promet.**

Učestalost	Emtricitabin
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>	
Često:	neutropenija
Manje često:	anemija <sup>2</sup>
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	
Često:	alergijske reakcije
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	
Često:	hipertrigliceridemija, hiperglikemija
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	
Često:	nesanica, abnormalni snovi
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	
Vrlo često:	glavobolja
Često:	omaglica

Učestalost	Emtricitabin
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	
Vrlo često:	proljev, mučnina
Često:	povišena amilaza uključujući povišenu amilazu gušterače, povišena serumska lipaza, povraćanje, bolovi u trbuhu, dispepsija
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	
Često:	povišena aspartat aminotransferaza (AST) u serumu i/ili povišena ALT u serumu, hiperbilirubinemija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	
Često:	vezikulobulozni osip, pustulozni osip, makulopapularni osip, drugi osip, pruritus, urtikarija, promjena boje kože (pojačana pigmentacija) <sup>1,2</sup>
Manje često:	angioedem <sup>3</sup>
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	
Vrlo često:	povišena kreatin kinaza
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	
Često:	bol, astenija

<sup>1</sup> Vidjeti dio 4.8, *Opis odabranih nuspojava* za dodatne podatke.

<sup>2</sup> Anemija je bila česta, a promjena boje kože (povećana pigmentacija) vrlo česta kad se emtricitabin primjenjivao u pedijatrijskih pacijenata (vidjeti dio 4.8, *Pedijatrijska populacija*).

<sup>3</sup> Ova nuspojava prepoznata je tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet, ali nije opažena u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima emtricitabina u odraslih ili u kliničkim ispitivanjima emtricitabina u pedijatrijskih pacijenata inficiranih HIV-om. Kategorija manje česte učestalosti procijenjena je pomoću statističkog proračuna na temelju ukupnog broja pacijenata izloženih emtricitabinu u tim kliničkim ispitivanjima (n = 1563).

#### Opis odabranih nuspojava

*Promjena boje kože (povećana pigmentacija):* Promjena boje kože koja se najčešće manifestira hiperpigmentacijom na dlanovima i/ili tabanima uglavnom je bila blaga, bez simptoma i bez veće kliničke važnosti. Mehanizam nije poznat.

*Metabolički parametri:* Tijekom antiretrovirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

*Sindrom imunološke reaktivacije:* U pacijenata inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka CART-a može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

*Osteonekroza:* Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u pacijenata s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženosti CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Procjena nuspojava u pedijatrijskih pacijenata, iz podataka prikupljenih kliničkim ispitivanjima, temelji se na iskustvima prikupljenima tijekom tri pedijatrijska ispitivanja (n = 169), provedenima na pedijatrijskim pacijentima inficiranim HIV-om u dobi od 4 mjeseca do 18 godina, koji nisu bili prethodno liječeni (n = 123) i koji su već liječeni (n = 46), a koji su tijekom ispitivanja liječeni emtricitabinom u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Uz nuspojave zabilježene u odraslih (vidjeti dio 4.8, *Tablični prikaz nuspojava*), u pedijatrijskih pacijenata češće su zabilježene sljedeće nuspojave: anemija je bila česta (9,5%), a promjena boje kože (povećana pigmentacija) bila je vrlo česta (31,8%) u pedijatrijskih pacijenata.

#### Druge posebne populacije

*Stariji pacijenti:* Emtriva se nije ispitivala u pacijenata starijih od 65 godina. U starijih pacijenata postoji veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega, pa je stoga nužan oprez prilikom liječenja starijih pacijenata Emtrivom (vidjeti dio 4.2).

*Pacijenti s oštećenjem funkcije bubrega:* Emtricitabin se eliminira izlučivanjem putem bubrega i izloženost emtricitabinu znatno se povećava u pacijenata s insuficijencijom bubrega. Prilagođavanje doze ili intervala doziranja obavezno je za sve pacijente s klirensom kreatinina < 30 mL/min (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

*Pacijenti istovremeno inficirani HIV-om i HBV-om:* Profil nuspojava u pacijenata s istovremenom infekcijom HBV-om sličan je profilu koji je zapažen u pacijenata zaraženih virusom HIV-a bez istovremene infekcije HBV-om. No, kao što se u toj populaciji pacijenata i očekuje, porast vrijednosti AST i ALT bio je češći nego u općoj populaciji zaraženoj HIV-om.

*Egzacerbacija hepatitisa nakon prekida liječenja:* U pacijenata s HIV-om i istovremenom infekcijom HBV-om nakon prekida liječenja može doći do pogoršanja hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Primjena emtricitabina u dozi do 1200 mg povezana je s gore navedenim nuspojavama (vidjeti dio 4.8).

U slučaju predoziranja, pacijent mora biti pod nadzorom radi praćenja znakova toksičnosti te mu se, prema potrebi, mora pružiti standardno potporno liječenje.

Hemodijalizom se može ukloniti do 30% doze emtricitabina. Nije poznato može li se emtricitabin ukloniti peritonejskom dijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AF09

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Emtricitabin je sintetski nukleozidni analog citidina s aktivnošću koja je specifična za viruse HIV-1, HIV-2 i HBV.

Stanični enzimi fosforiliraju emtricitabin u emtricitabin 5'-trifosfat koji kompetitivno inhibira HIV-1 reverznu transkriptazu, što rezultira prekidom lanca DNK. Emtricitabin je slabi inhibitor DNK polimeraza  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\epsilon$  te mitohondrijske DNK polimeraze  $\gamma$  u sisavaca.

Nije se pokazala citotoksičnost emtricitabina na mononuklearne stanice periferne krvi (PBMC), utvrđene linije stanica limfocita te monocita-makrofaga ni na tvorne stanice koštane srži *in vitro*. Toksičnost po mitohondrije nije dokazana *in vitro* ni *in vivo*.

*Antivirusno djelovanje in vitro:* Vrijednost inhibitorne koncentracije pri 50% (IK<sub>50</sub>) emtricitabina na laboratorijske i kliničke izolate virusa HIV-1 u rasponu je od 0,0013 do 0,5  $\mu$ mol/L. Pri ispitivanjima emtricitabina u kombinaciji s inhibitorima proteaze, nukleozidnim, nukleotidnim i nenukleozidnim analogima inhibitora reverzne transkriptaze HIV-a, opaženi su aditivni do sinergistički učinci. Većina tih kombinacija nije ispitana u ljudi.

Prilikom ispitivanja aktivnosti na laboratorijskim sojevima HBV-a vrijednost  $IK_{50}$  emtricitabina bila je u rasponu od 0,01 do 0,04  $\mu\text{mol/L}$ .

*Rezistencija:* Rezistencija virusa HIV-1 na emtricitabin razvija se kao rezultat promjena kodona 184 koje uzrokuju promjenu metionina u valin (opažen je i posrednik izoleucin) reverzne transkriptaze HIV-a. Ta je mutacija virusa HIV-1 opažena i *in vitro* i u pacijenata inficiranih virusom HIV-1.

Virusi rezistentni na emtricitabin bili su križno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osjetljivost na druge nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) (zidovudin, stavudin, tenofovir, abakavir i didanozin), sve nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NNRTI) i sve inhibitore proteaze. Virusi rezistentni na zidovudin, didanozin i NNRTI zadržali su osjetljivost na emtricitabin ( $IK_{50}$  = 0,002  $\mu\text{mol/L}$  do 0,08  $\mu\text{mol/L}$ ).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Emtricitabin se u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima, uključujući nukleozidne analoge, nenukleozidne analoge i inhibitore proteaze, pokazao djelotvornim pri liječenju infekcije HIV-a i u pacijenata koji nisu bili prethodno liječeni te u pacijenata koji su već liječeni, a u kojih je virološka kontrola stabilna. Nema iskustva primjene emtricitabina u pacijenata u kojih trenutno liječenje nije uspješno ili u kojih višestruki režimi liječenja nisu bili uspješni.

U odraslih koji nisu prethodno liječeni antiretrovirusnim lijekovima, emtricitabin je bio značajno superioran stavudinu prilikom pojedinačnog kombiniranja s didanozinom i efavirenzom tijekom 48 tjedana liječenja. Analiza fenotipa nije pokazala znatne promjene osjetljivosti na emtricitabin, ako se nije razvila mutacija M184V/I.

U virološki stabilnih odraslih pacijenata koji su prethodno liječeni pokazalo se da emtricitabin u kombinaciji s NRTI-jem (stavudinom ili zidovudinom) i inhibitorom proteaze ili NNRTI-jem nema slabije djelovanje od lamivudina u pogledu udjela respondera ( $< 400$  kopija/mL) tijekom 48 tjedana (77% emtricitabina, 82% lamivudina). Tijekom dodatnog ispitivanja, odrasli pacijenti koji su prethodno liječeni te primaju visoko aktivno antiretrovirusno liječenje (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) na temelju stabilnog inhibitora proteaze, slučajnim odabirom razvrstani su u dvije skupine: u jednoj su pacijenti liječeni režimom koji sadrži emtricitabin jedanput na dan, a u drugoj je nastavljena HAART-terapija inhibitorom proteaze. Nakon 48 tjedana terapije, terapija režimom koji sadrži emtricitabin pokazala je ekvivalentan udio pacijenata s HIV RNK  $< 400$  kopija/mL (94% u skupini emtricitabina naspram 92%) te veći udio pacijenata s HIV RNK  $< 50$  kopija/mL (95% za emtricitabin naspram 87%) u usporedbi s pacijentima koji su nastavili HAART-terapiju inhibitorom proteaze.

#### Pedijatrijska populacija

U dojenčadi i djece starije od 4 mjeseca većina je pacijenata postigla ili održala potpunu supresiju HIV-1 RNK u plazmi tijekom 48 tjedana (89% postiglo je  $\leq 400$  kopija/mL, a 77% postiglo je  $\leq 50$  kopija/mL).

Ne postoje klinička iskustva s primjenom emtricitabina u dojenčadi mlađoj od 4 mjeseca.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Emtricitabin se vrlo brzo i opsežno apsorbira nakon peroralne primjene, a najveće su koncentracije u plazmi 1 do 2 sata nakon primjene. U 20 ispitanika inficiranih HIV-om koji su jedanput na dan primili 200 mg emtricitabina u obliku tvrdih kapsula, vršna koncentracija emtricitabina u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi ( $C_{\text{max}}$ ) iznosila je  $1,8 \pm 0,7$   $\mu\text{g/mL}$ , najniža koncentracija ( $C_{\text{min}}$ ) iznosila je  $0,09 \pm 0,07$   $\mu\text{g/mL}$ , a područje ispod vremenske krivulje koncentracije u plazmi tijekom 24-satnog intervala doziranja (AUC) iznosilo je  $10,0 \pm 3,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ . Najniže koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže dostigle su razine koje su otprilike četverostruko iznad *in vitro* vrijednosti  $IK_{90}$  djelovanja protiv HIV-a.

Apsolutna bioraspoloživost emtricitabina iz Emtriva 200 mg tvrdih kapsula procijenjena je na 93%, a apsolutna biološka dostupnost iz Emtriva 10 mg/mL oralne otopine procijenjena je na 75%.

Tijekom pilot-ispitivanja provedenog na djeci te ispitivanja definitivne bioekvivalencije, provedenog na odraslima, pokazalo se da je bioraspoloživost Emtriva 10 mg/mL oralne otopine približno 80% biološke dostupnosti Emtriva 200 mg tvrdih kapsula. Razlog te razlike nije poznat. Zbog razlike u bioraspoloživosti, 240 mg emtricitabina primijenjenog u obliku oralne otopine, trebalo bi postići razine u plazmi slične onima zabilježenima nakon primjene jedne tvrde kapsule od 200 mg emtricitabina. Stoga djeca tjelesne težine od najmanje 33 kg mogu uzeti jednu tvrdi kapsulu od 200 mg dnevno ili oralnu otopinu do maksimalne doze od 240 mg (24 mL) jedanput na dan.

Primjena Emtriva 200 mg tvrdih kapsula uz obrok s visokim udjelom masnoće ili primjena Emtriva 10 mg/mL oralne otopine uz obrok s niskim ili visokim udjelom masnoće nije imala utjecaj na sistemsku izloženost ( $AUC_{0-\infty}$ ) emtricitabina, stoga se Emtriva 200 mg tvrde kapsule i Emtriva 10 mg/mL oralna otopina mogu primjenjivati uz hranu ili bez nje.

### Distribucija

*In vitro* vezanje emtricitabina na humane proteine plazme bilo je < 4% i nije ovisilo o koncentraciji u rasponu od 0,02 do 200 µg/mL. Srednji omjer koncentracija plazme naprema krvi bio je približno 1,0, a srednji omjer koncentracija sjemena naprema plazmi približno 4,0.

Prividni volumen distribucije nakon intravenske primjene emtricitabina bio je  $1,4 \pm 0,3$  L/kg, što upućuje na to da se emtricitabin široko raspodjeljuje po tijelu u prostore unutarstaničnih i izvanstaničnih tekućina.

### Biotransformacija

Metabolizam emtricitabina je ograničen. Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolnog dijela molekule, pri čemu nastaju 3'-sulfoksid diastereomeri (oko 9% doze), i konjugaciju s glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukuronid (oko 4% doze).

Emtricitabin nije inhibirao *in vitro* metabolizam lijeka posredovan sljedećim izoenzimima CYP450 u ljudi: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4.

Također, emtricitabin nije inhibirao uridin-5'-difosfoglukuronil transferazu, enzim koji je odgovoran za glukuronidaciju.

### Eliminacija

Emtricitabin se prvenstveno izlučuje putem bubrega pri čemu se čitava doza izolira iz mokraćne (oko 86%) i stolice (oko 14%). Trinaest posto doze emtricitabina izolirano je u mokraći kao tri metabolita. Sistemski klirens emtricitabina u prosjeku je iznosio 307 mL/min (4,03 mL/min/kg). Nakon peroralne primjene poluvrijeme eliminacije emtricitabina iznosi približno 10 sati.

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika emtricitabina proporcionalna je dozi u rasponu doza od 25 do 200 mg nakon jedne ili ponovljene primjene.

*Unutarstanična farmakokinetika:* Unutarstanični poluvijek emtricitabin-trifosfata u mononuklearnim stanicama periferne krvi (PBMC) tijekom kliničkog ispitivanja iznosio je 39 sati. Unutarstanične razine trifosfata povećale su se s povećanjem doze, ali su pri dozama od 200 mg ili većima dostigle gornju granicu.

### Odrasli pacijenti s insuficijencijom bubrega

Farmakokinetički parametri određeni su nakon primjene jednokratnih doza od 200 mg emtricitabina, u obliku tvrdih kapsula, u 30 ispitanika koji nisu bili inficirani virusom HIV-a, a imali su različite stupnjeve insuficijencije bubrega. Ispitanici su bili grupirani prema početnom klirensu kreatinina (normalna funkcija pri > 80 mL/min, blago oštećenje pri 50-80 mL/min, umjereno oštećenje pri



30-49 mL/min, teško oštećenje pri < 30 mL/min i bez funkcije bubrega uz potrebnu hemodijalizu pri < 15 mL/min).

Sistemska izloženost emtricitabinu (srednja vrijednost ± standardna devijacija) povećala se s  $11,8 \pm 2,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega na  $19,9 \pm 1,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  u pacijenata s blagim oštećenjem funkcije bubrega,  $25,0 \pm 5,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  u pacijenata s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i  $34,0 \pm 2,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  u pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U pacijenata na hemodijalizi, s bubrežnom bolešću u završnoj fazi (ESRD), u dijalizatu je izolirano približno 30% doze emtricitabina tijekom tročasne dijalize započete u roku od 90 minuta od doziranja emtricitabinom (brzina protoka krvi od 400 mL/min i brzina protoka dijalizata od približno 600 mL/min).

#### Insuficijencija jetre

Farmakokinetika emtricitabina nije ispitana u ispitanika koji nisu zaraženi virusom HBV-a, a koji imaju različit stupanj insuficijencije jetre. Općenito je farmakokinetika emtricitabina u osoba inficiranih virusom HBV-a bila slična farmakokinetici u zdravih ispitanika i u HIV-om zaraženih ispitanika.

#### Dob

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za stariju populaciju (stariju od 65 godina).

#### Spol

Premda su srednji  $C_{\text{max}}$  i  $C_{\text{min}}$  bili približno 20% veći, a srednji AUC 16% veći u ženskih pacijenata nego u muških, razlika se ne smatra klinički značajnom.

#### Etnička pripadnost

Nisu ustanovljene klinički važne razlike u farmakokinetici vezane uz etničku pripadnost.

#### Pedijatrijska populacija

Općenito, farmakokinetika emtricitabina u dojenčadi, djece i adolescenata (u dobi od 4 mjeseca do 18 godina) slična je farmakokinetici u odraslih osoba.

Srednji AUC u 77 dojenčadi, djece i adolescenata, koji su primali 6 mg/kg emtricitabina jedanput na dan kao oralnu otopinu ili 200 mg emtricitabina u tvrdim kapsulama jedanput na dan, bio je sličan srednjem AUC-u od  $10,0 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  u 20 odraslih pacijenata koji su primali tvrde kapsule od 200 mg jedanput na dan.

Tijekom otvorenog nekomparativnog ispitivanja dobiveni su farmakokinetički podaci za 20 novorođenčadi majki inficiranih HIV-om koji su primali 4-dnevnu terapiju oralne otopine emtricitabina između prvog tjedna života i 3 mjeseca starosti u dozama od 3 mg/kg jedanput na dan. To je pola odobrene doze za dojenčad od 4 mjeseca i starije (6 mg/kg). Prividni klirens iz cijelog tijela u stanju dinamičke ravnoteže (CL/F) povećavao se s dobi tijekom tromjesečnog razdoblja uz odgovarajuće smanjenje AUC-a. Izloženost emtricitabinu u plazmi (AUC) u dojenčadi do 3 mjeseca starosti koja su primala 3 mg/kg emtricitabina jedanput na dan bila je slična izloženosti zabilježenoj pri dozama od 6 mg/kg jedanput na dan u HIV-om inficiranih odraslih i djece od 4 mjeseca i starije.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

aroma šećerne vate  
dinatrijev edetat  
kloridna kiselina  
metilparahidroksibenzoat (E218)  
propilenglikol  
propilparahidroksibenzoat (E216)  
natrijev hidroksid  
natrijev dihidrogenfosfat hidrat  
boja sunset yellow (E110)  
pročišćena voda  
ksilitol (E967)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

Nakon prvog otvaranja: 45 dana.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Nakon otvaranja: ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Boca od polietilen tereftalata (PET) jantarne boje sa sigurnosnim zatvaračem. Pakiranje sadrži i polipropilensku odmjernu čašicu od 30 mL graduiranu svakih 1,0 mL. Boca sadrži 170 mL otopine.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Pacijente je potrebno upozoriti da je neiskorištenu otopinu koja preostane u boci 45 dana nakon otvaranja potrebno zbrinuti sukladno nacionalnim propisima ili vratiti u ljekarnu.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/03/261/003

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 24. listopada 2003.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. rujna 2008.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet je dužan informirati Europsku komisiju o marketinškim planovima za gotov lijek ovlašten ovom odlukom.

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OZNAČIVANJE NA BOCI I KUTIJI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Emtriva 200 mg tvrde kapsule  
emtricitabin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg emtricitabina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tvrdih kapsula.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**



**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/03/261/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Emtriva [samo vanjsko pakiranje]

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC {broj}  
SN {broj}  
NN {broj}

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OZNAČIVANJE NA KUTIJI BLISTERA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Emtriva 200 mg tvrde kapsule  
emtricitabin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži 200 mg emtricitabina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tvrdih kapsula.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/03/261/002

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Emtriva [samo vanjsko pakiranje]

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC {broj}  
SN {broj}  
NN {broj}

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Emtriva 200 mg tvrde kapsule  
emtricitabin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serija

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OZNAČIVANJE NA BOCI I KUTIJI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Emtriva 10 mg/mL oralna otopina  
emtricitabin

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaki mL sadrži 10 mg emtricitabina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži E110, E216, E218, natrij i propilenglikol, dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

170 mL oralne otopine.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon otvaranja otopinu je potrebno iskoristiti u roku od 45 dana. Preporučuje se zapisivanje datuma uklanjanja iz hladnjaka na pakiranje.

Otvoreno:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Nakon otvaranja: ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/03/261/003

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Emtriva [samo vanjsko pakiranje]

**17. JEDINSTVENI IDENTFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC {broj}  
SN {broj}  
NN {broj}

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Emtriva 200 mg tvrde kapsule emtricitabin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Emtriva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Emtrivu
3. Kako uzimati Emtrivu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Emtrivu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Emtriva i za što se koristi

Emtriva se primjenjuje za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) u odraslih, djece i dojenčadi u dobi od 4 mjeseca i starije. Emtriva 200 mg tvrde kapsule **prikladne su samo za pacijente tjelesne težine od najmanje 33 kg**. Za osobe koje imaju poteškoća s gutanjem tvrdih kapsula Emtriva dostupna je oralna otopina Emtriva.

Emtriva sadrži djelatnu tvar **emtricitabin**. Ta je djelatna tvar *antiretrovirusni* lijek koji se koristi za liječenje infekcija virusom HIV-a. Emtricitabin je *nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze* (NRTI) koji djeluje tako da ometa normalan rad enzima (reverzne transkriptaze) koji je ključan za reprodukciju virusa HIV-a. Emtriva može smanjiti količinu HIV-a u krvi (virusno opterećenje). Može pridonijeti i povećanju broja T-stanica koje se nazivaju CD4 stanice. Emtriva se za liječenje infekcije HIV-om uvijek mora koristiti u kombinaciji s drugim lijekovima.

**Ovaj lijek neće izliječiti infekciju HIV-om.** Tijekom uzimanja Emtrive i dalje možete razvijati infekciju ili druge bolesti koje su povezane s infekcijom HIV-om.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Emtrivu

##### Nemojte uzimati Emtrivu

- **ako ste alergični** na emtricitabin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

→ **Ako se ovo odnosi na Vas, odmah o tome obavijestite liječnika.**

##### Upozorenja i mjere opreza

- **Obavijestite liječnika ako ste imali bolest bubrega** ili ako su pretrage ukazale na probleme s bubrezima. Prije početka liječenja, liječnik će možda zatražiti krvne pretrage da bi ocijenio funkciju bubrega te Vam može preporučiti da rjeđe uzimate kapsule ili Vam može propisati oralnu otopinu Emtriva. Liječnik može zatražiti krvne pretrage i tijekom liječenja u cilju praćenja funkcije bubrega.



- **Ako ste stariji od 65 godina, razgovarajte s liječnikom.** Emtriva nije ispitana u pacijenata starijih od 65 godina. Imate li više od 65 godina, a propisali su Vam Emtrivu, liječnik će Vas pažljivo nadzirati.
- **Ako ste imali bolest jetre, uključujući hepatitis, razgovarajte s liječnikom.** Pacijenti s bolešću jetre, uključujući kronični hepatitis B ili C, koji se liječe antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su većem riziku od teških i potencijalno fatalnih jetrenih komplikacija. Ako ste zaraženi hepatitisom B, Vaš će liječnik pažljivo razmisliti o najboljem režimu liječenja za Vas. Ako ste imali bolest jetre ili kroničnu infekciju hepatitisom B, liječnik će možda napraviti krvne pretrage kako bi mogao pažljivo pratiti funkciju jetre.
- **Obratite pozornost na infekcije.** Ako imate uznapredovalu bolest HIV-a (SIDA) i drugu infekciju, u Vas se mogu nakon započinjanja liječenja Emtrivom razviti upale ili pogoršanje simptoma infekcije. To može ukazivati na to da se poboljšani imunološki sustav Vašega tijela bori protiv infekcije. Ako opazite znakove upale ili infekcije ubrzo nakon početka uzimanja Emtrive, **odmah o tome obavijestite liječnika.**

Pored oportunističkih infekcija, autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma) mogu se također dogoditi nakon početka uzimanja lijekova za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti puno mjeseci kasnije nakon početka liječenja. Ako uočite bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i pomiče se nagore prema trupu tijela, osjećaja lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti, obavijestite svog liječnika odmah kako biste potražili liječničku pomoć.

- **Tegobe s kostima.** U nekih se pacijenata, koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može razviti koštana bolest koja se naziva osteonekrozom (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano gubitkom dovoda krvi u kost). Između ostalih, neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj te bolesti mogu biti duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase. Znakovi su osteonekroze ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te otežano gibanje. Ako opazite bilo koji od tih simptoma, obavijestite liječnika.

## Djeca i adolescenti

**Nemojte davati Emtrivu dojenčadi mlađoj od 4 mjeseca.**

## Drugi lijekovi i Emtriva

**Emtrivu ne smijete uzimati** ako već uzimate druge lijekove koji sadrže emtricitabin ili lamivudin, koji se također koriste za liječenje infekcije HIV-om, osim ako Vam liječnik nije dao drugačije upute.

**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

**Ne prekidajte liječenje bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.**

## Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste tijekom trudnoće uzimali Emtrivu, liječnik može tražiti redovite pretrage krvi i provođenje drugih dijagnostičkih pretraga, kako bi nadzirao razvoj Vašega djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTIs), korist od zaštite od infekcije virusom HIV-a prevagnula je u odnosu na rizik od nuspojava.

**Nemojte dobiti ako uzimate Emtrivu.** Djelatna tvar iz ovoga lijeka prelazi u majčino mlijeko.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate **o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.**

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Emtriva može uzrokovati omaglicu. Ako tijekom uzimanja Emtrive imate omaglicu, **nemojte upravljati vozilom** niti raditi s alatima ili na strojevima.

### **3. Kako uzimati Emtrivu**

- **Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik.** Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### **Preporučena doza je:**

- **Odrasli: jedna tvrda kapsula od 200 mg svaki dan s hranom ili bez nje.** Tvrdu kapsulu progutajte uz čašu vode.
- **Djeca i adolescenti do dobi od 18 godina** tjelesne težine od najmanje 33 kg koji mogu progutati tvrde kapsule: jedna tvrda kapsula od 200 mg svaki dan s hranom ili bez nje.

Za dojenčad od 4 mjeseca starosti, djecu i pacijente koji ne mogu progutati tvrde kapsule te pacijente s bubrežnim tegobama Emtriva je dostupna kao tekućina (oralna otopina). Ako ne možete progutati kapsule, obavijestite o tome svog liječnika.

- **Uvijek uzimajte onu dozu koju Vam je preporučio liječnik.** To je iz razloga da budete sigurni da je lijek koji uzimate potpuno djelotvoran te da smanjite rizik od razvoja otpornosti na liječenje. Nemojte mijenjati dozu, osim ako Vam liječnik ne kaže da to učinite.
- **Ako imate problema s bubrežima,** možda će Vas liječnik uputiti da rjeđe uzimate Emtrivu.
- **Liječnik će Vam propisati Emtrivu s drugim antiretrovirusnim lijekovima.** Molimo da pročitate upute o lijeku drugih antiretrovirusnih lijekova koje daju smjernice o načinu uzimanja tih lijekova.

#### **Ako uzmete više Emtrive nego što ste trebali**

Ako slučajno uzmete previše tvrdih kapsula Emtrive, obratite se svom liječniku ili otidite po savjet u hitnu službu najbliže bolnice. Ponesite sa sobom pakiranje tako da možete lakše opisati što ste uzeli.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Emtrivu**

Važno je da ne propustite uzeti dozu Emtrive.

**Ako ipak propustite uzeti jednu dozu Emtrive, a to ste primijetili prije nego je proteklo 12 sati od vremena kada Emtrivu obično uzimate,** uzmite dozu čim možete, a potom sljedeću dozu uzmite u redovito vrijeme.

**Ako je uskoro vrijeme da uzmete sljedeću dozu (preostalo je manje od 12 sati),** zanemarite dozu koju ste propustili. Pričekajte, pa sljedeću dozu uzmite u redovito vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tvrdu kapsulu.

## Ako povraćate

**Ako je prošlo manje od jednog sata od kad ste uzeli Emtrivu**, uzmite drugu kapsulu. Drugu kapsulu ne trebate uzimati ako ste povraćali nakon što je prošlo više od jednog sata po uzimanju Emtrive.

## Ako prestanete uzimati Emtrivu

- **Nemojte prestati uzimati Emtrivu bez prethodnog razgovora s liječnikom.** Prestanak liječenja Emtrivom može smanjiti učinkovitost terapije protiv HIV-a koju Vam je preporučio liječnik. Razgovarajte s liječnikom prije nego što prestanete uzimati lijek, osobito ako osjetite neke nuspojave ili dobijete neku drugu bolest. Obratite se liječniku prije nego što ponovno počnete uzimati kapsule Emtrive.
- **Ako imate istovremenu infekciju HIV-om i hepatitis B**, naročito je važno da se ne prestanete liječiti Emtrivom, a da prije toga niste razgovarali s liječnikom. Neki su pacijenti imali krvne pretrage ili simptome koji su ukazivali na to da im se hepatitis pogoršao nakon prestanka liječenja Emtrivom. Možda ćete morati nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja raditi krvne pretrage. U nekih se pacijenata s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje prekid liječenja, jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa.

Liječnika odmah obavijestite o novim ili neobičnim simptomima nakon što se prestanete liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s infekcijom hepatitisom B.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## 4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### Obavijestite liječnika o bilo kojoj od sljedećih nuspojava:

#### Najčešće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **vrlo česte** (mogu se javiti u najmanje 10 na svakih 100 pacijenata):

- glavobolja, proljev, mučnina
- bolovi u mišićima i slabost (ako su povišene razine kreatin kinaze u krvi)

#### Druge moguće nuspojave

Sljedeće nuspojave su **česte** (mogu se javiti u do 10 na svakih 100 pacijenata):

- omaglica, slabost, poteškoće sa spavanjem, abnormalni snovi
- povraćanje, problemi s probavom koji dovode do nelagode nakon obroka, bol u želucu
- osipi (uključujući crvene točkice ili mrlje, katkada s pojavom mjehurića i oticanjem kože), koji mogu biti alergijske reakcije, svrbež, promjene boje kože, uključujući tamnjenje dijelova kože
- bol

*Pretrage mogu također pokazati:*

- nizak broj bijelih krvnih stanica (zbog smanjenog broja bijelih krvnih stanica možete postati skloniji infekcijama)
- povišene trigliceride (masne kiseline), bilirubin (žučna boja) ili šećer u krvi

- poteškoće s jetrom i gušteračom

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se javiti u do 1 na svakih 100 pacijenata):

- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- oticanje lica, usana, jezika ili grla

### **Druge moguće nuspojave**

Djeca kojoj je davan emtricitabin također su vrlo često imala **promjene boje kože**, uključujući mjestimično tamnjenje kože te često **anemiju** (nizak broj crvenih krvnih stanica). Ako je smanjeno stvaranje crvenih krvnih stanica, dijete može imati simptome umora ili pomanjkanja daha.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Emtrivu**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci, blister pakiranju i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Emtriva sadrži**

- **Djelatna tvar je** *emtricitabin*. Svaka tvrda kapsula Emtrive sadrži 200 mg emtricitabina.
- **Drugi sastojci su:**

*Sadržaj kapsule:* mikrokristalična celuloza (E460), krospovidon, magnezijev stearat (E572), povidon (E1201)

*Ovojnica kapsule:* želatina, indigotin (E132), titanijev dioksid (E171)

*Tinta za označavanje sadrži:* crni željezov oksid (E172), šelak (E904)

### **Kako Emtriva izgleda i sadržaj pakiranja**

Tvrde kapsule Emtrive sastoje se od neprozirnog bijelog tijela i svijetloplavog neprozirnog zatvarača. Na zatvaraču svake kapsule nalazi se natpis „200 mg“, a na tijelu „GILEAD“ i [logotip Gilead] tiskan crnom tintom. Emtriva se isporučuje u bocama ili blister pakiranjima od 30 kapsula.

Emtriva je dostupna i kao oralna otopina za djecu i dojenčad od 4 mjeseca i stariju, pacijente koji imaju poteškoća s gutanjem te pacijente s insuficijencijom bubrega. Za Emtriva 10 mg/mL oralnu otopinu postoji zasebna Uputa o lijeku.

## **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

### **Polska**

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

### **Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**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

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u .**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Emtriva 10 mg/mL oralna otopina emtricitabin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Emtriva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Emtrivu
3. Kako uzimati Emtrivu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Emtrivu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Emtriva i za što se koristi

**Emtriva se primjenjuje za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) u odraslih i dojenčadi u dobi od 4 mjeseca i starije.** Oralna otopina Emtriva posebno je prikladna za osobe koje imaju poteškoća s gutanjem tvrdih kapsula Emtriva.

**Emtriva sadrži djelatnu tvar *emtricitabin*.** Ta je djelatna tvar *antiretrovirusni* lijek koji se koristi za liječenje infekcija virusom HIV-a. Emtricitabin je *nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze* (NRTI) koji djeluje tako da ometa normalan rad enzima (reverzne transkriptaze) koji je ključan za reprodukciju virusa HIV-a. Emtriva može smanjiti količinu HIV-a u krvi (virusno opterećenje). Može pridonijeti i povećanju broja T-stanica koje se nazivaju CD4 stanice. Emtriva se za liječenje infekcije HIV-om uvijek mora koristiti u kombinaciji s drugim lijekovima.

**Ovaj lijek neće izliječiti infekciju HIV-om.** Tijekom uzimanja Emtrive i dalje možete razvijati infekcije ili druge bolesti koje su povezane s infekcijom HIV-om.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Emtrivu

##### Nemojte uzimati Emtrivu

- **ako ste alergični** na emtricitabin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

→ **Ako se ovo odnosi na Vas, odmah o tome obavijestite liječnika.**

##### Upozorenja i mjere opreza

- **Obavijestite liječnika ako ste imali bolest bubrega** ili ako su pretrage ukazale na probleme s bubrezima. Prije početka liječenja, liječnik će možda zatražiti krvne pretrage kako bi ocijenio funkciju bubrega te Vam može preporučiti da uzimate manju dozu oralne otopine ili Vam može propisati tvrde kapsule Emtriva. Liječnik može zatražiti krvne pretrage i tijekom liječenja u cilju praćenja funkcije bubrega.

- **Ako ste stariji od 65 godina, razgovarajte s liječnikom.** Emtriva nije ispitana u pacijenata starijih od 65 godina. Imate li više od 65 godina, a propisali su Vam Emtrivu, liječnik će Vas pažljivo nadzirati.
- **Ako ste imali bolest jetre, uključujući hepatitis, razgovarajte s liječnikom.** Pacijenti s bolešću jetre, uključujući kronični hepatitis B ili C, koji se liječe antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su većem riziku od teških i potencijalno fatalnih jetrenih komplikacija. Ako ste zaraženi hepatitisom B, Vaš će liječnik pažljivo razmisliti o najboljem režimu liječenja za Vas. Ako ste imali bolest jetre ili kroničnu infekciju hepatitisom B, liječnik će možda napraviti krvne pretrage kako bi mogao pažljivo pratiti funkciju jetre.
- **Obratite pozornost na infekcije.** Ako imate uznapredovalu bolest HIV-a (SIDA) i drugu infekciju, u Vas se mogu nakon započinjanja liječenja Emtrivom razviti upale ili pogoršanje simptoma infekcije. To može ukazivati na to da se poboljšani imunološki sustav Vašega tijela bori protiv infekcije. Ako opazite znakove upale ili infekcije ubrzo nakon početka uzimanja Emtrive, **odmah o tome obavijestite liječnika.**

Pored oportunističkih infekcija, autoimuni poremećaji (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma) mogu se također dogoditi nakon početka uzimanja lijekova za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti puno mjeseci kasnije nakon početka liječenja. Ako uočite bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i pomiče se nagore prema trupu tijela, osjećaja lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti, obavijestite svog liječnika odmah kako biste potražili liječničku pomoć.

- **Tegobe s kostima.** U nekih se pacijenata, koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može razviti koštana bolest koja se naziva osteonekrozom (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano gubitkom dovoda krvi u kost). Između ostalih, neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj te bolesti mogu biti duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, viši indeks tjelesne mase. Znakovi su osteonekroze ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te otežano gibanje. Ako opazite bilo koji od tih simptoma, obavijestite liječnika.

## Djeca i adolescenti

**Nemojte davati Emtrivu dojenčadi mlađoj od 4 mjeseca.**

## Drugi lijekovi i Emtriva

**Emtrivu ne smijete uzimati** ako već uzimate druge lijekove koji sadrže emtricitabin ili lamivudin, koji se također koriste za liječenje infekcije HIV-om, osim ako Vam liječnik nije dao drugačije upute.

**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

**Ne prekidajte liječenje bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.**

## Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste Emtrivu uzimali tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj vašega djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.



**Nemojte dobiti ako uzimate Emtrivu.** Djelatna tvar iz ovoga lijeka prelazi u majčino mlijeko.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate **o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.**

### Upravljanje vozilima i strojevima

Emtriva može uzrokovati omaglicu. Ako tijekom uzimanja Emtrive imate omaglicu, **nemojte upravljati vozilom** niti raditi s alatima ili na strojevima.

### Oralna otopina Emtriva sadrži:

Boja sunset yellow (E110) može uzrokovati alergijske reakcije. Metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat (E216) mogu uzrokovati alergijske reakcije (koje mogu biti zakašnjele). Ovaj lijek sadrži 38 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dozi od 24 mL. To odgovara 1,8% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži i 480 mg propilenglikola u 24 mL (maksimalna pojedinačna doza) što odgovara maksimalnom iznosu od 12 mg/kg/dan.

### 3. Kako uzimati Emtrivu

- **Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik.** Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### Preporučena doza je:

- **Odrasli:** liječnik će Vas obavijestiti o tome koliko točno oralne otopine Emtriva morate uzimati. Oralna otopina Emtriva može se uzimati s hranom ili bez nje.
- **Dojenčad, djeca i adolescenti do tjelesne težine od 40 kg:** doza Emtriva 10 mg/mL oralne otopine određuje se prema tjelesnoj težini. Primjeri tjelesnih težina i odgovarajućih doza te volumena oralne otopine koje valja uzeti svaki dan navedeni su u tablici u nastavku:

Tjelesna masa (kg)	Na dan	
	Doza emtricitabina (mg)	Koliko otopine od 10 mg/mL uzeti (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

Svakako se upoznajte s načinom mjerenja i primjene odgovarajuće količine oralne otopine prema tjelesnoj masi osobe koja se liječi. Da biste izmjerili točnu dozu, koristite mjernu čašicu koja se isporučuje u pakiranju. Na čašici je crtama označen svaki mL otopine.

Ako niste sigurni koliko Emtrive uzeti, obratite se liječniku ili ljekarniku.

- **Uvijek uzimajte onu dozu koju Vam je preporučio liječnik.** To je iz razloga da budete sigurni da je lijek koji uzimate potpuno djelotvoran te da smanjite rizik od razvoja otpornosti na liječenje. Nemojte mijenjati dozu, osim ako Vam liječnik ne kaže da to učinite.

- **Ako imate problema s bubrežima**, možda će Vas liječnik uputiti da rjeđe uzimate Emtrivu.
- **Liječnik će Vam propisati Emtrivu s drugim antiretrovirusnim lijekovima**. Molimo da pročitate upute o lijeku drugih antiretrovirusnih lijekova za informacije o načinu uzimanja tih lijekova.

Emtriva je dostupna i u obliku tvrdih kapsula. One su prikladne samo za pacijente tjelesne težine od najmanje 33 kg koji mogu progutati tvrde kapsule. Razine u krvi izmjerene nakon uzimanja jedne tvrde kapsule Emtriva 200 mg slične su razinama izmjerenima nakon uzimanja 24 mL oralne otopine. Ako se želite prebaciti s uzimanja oralne otopine Emtriva na uzimanje tvrdih kapsula Emtriva, obratite se liječniku.

### **Ako uzmete više Emtrive nego što ste trebali**

Ako slučajno uzmete previše oralne otopine Emtriva, obratite se svom liječniku ili otidite po savjet u hitnu službu najbliže bolnice. Ponesite sa sobom bocu oralne otopine tako da možete lakše opisati što ste uzeli.

### **Ako ste zaboravili uzeti Emtrivu**

Važno je da ne propustite uzeti dozu Emtrive.

**Ako ipak propustite uzeti jednu dozu Emtrive, a to ste primijetili prije nego je proteklo 12 sati od vremena kada Emtrivu obično uzimate**, uzmite dozu čim možete, a potom sljedeću dozu uzmite u redovito vrijeme.

**Ako je uskoro vrijeme da uzmete sljedeću dozu (preostalo je manje od 12 sati)**, zanemarite dozu koju ste propustili. Pričekajte, pa sljedeću dozu uzmite u redovito vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### **Ako povraćate**

**Ako je prošlo manje od jednog sata od kad ste uzeli Emtrivu**, uzmite drugu dozu. Drugu dozu ne trebate uzimati ako ste povraćali nakon što je prošlo više od jednog sata po uzimanju Emtrive.

### **Ako prestanete uzimati Emtrivu**

- **Nemojte prestati uzimati Emtrivu bez prethodnog razgovora s liječnikom**. Prestanak liječenja Emtrivom može smanjiti učinkovitost terapije protiv HIV-a koju Vam je preporučio liječnik. Razgovarajte s liječnikom prije nego što prestanete uzimati lijek, osobito ako osjetite neke nuspojave ili dobijete neku drugu bolest. Obratite se liječniku prije nego što ponovno počnete uzimati oralnu otopinu Emtriva.
- **Ako imate istovremenu infekciju HIV-om i hepatitis B**, naročito je važno da se ne prestanete liječiti Emtrivom, a da prije toga niste razgovarali s liječnikom. Neki su pacijenti imali krvne pretrage ili simptome koji su ukazivali na to da im se hepatitis pogoršao nakon prestanka liječenja Emtrivom. Možda ćete morati nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja raditi krvne pretrage. U nekih se pacijenata s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje prekid liječenja, jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa.

Liječnika odmah obavijestite o novim ili neobičnim simptomima nakon što se prestanete liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s infekcijom hepatitisom B.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Obavijestite liječnika o bilo kojoj od sljedećih nuspojava:**

##### **Najčešće nuspojave**

Sljedeće nuspojave su **vrlo česte** (mogu se javiti u najmanje 10 na svakih 100 pacijenata):

- glavobolja, proljev, mučnina
- bolovi u mišićima i slabost (ako su povišene razine kreatin kinaze u krvi)

##### **Druge moguće nuspojave**

Sljedeće nuspojave su **česte** (mogu se javiti u do 10 na svakih 100 pacijenata):

- omaglica, slabost, poteškoće sa spavanjem, abnormalni snovi
- povraćanje, problemi s probavom koji dovode do nelagode nakon obroka, bol u želucu
- osipi (uključujući crvene točkice ili mrlje, katkada s pojavom mjehurića i oticanjem kože), koji mogu biti alergijske reakcije, svrbež, promjene boje kože, uključujući tamnjenje dijelova kože
- bol

*Pretrage mogu također pokazati:*

- nizak broj bijelih krvnih stanica (zbog smanjenog broja bijelih krvnih stanica možete postati skloniji infekcijama)
- povišene trigliceride (masne kiseline), bilirubin (žučna boja) ili šećer u krvi
- poteškoće s jetrom i gušteračom

Sljedeće nuspojave su **manje česte** (mogu se javiti u do 1 na svakih 100 pacijenata):

- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- oticanje lica, usana, jezika ili grla

##### **Druge moguće nuspojave**

Djeca kojoj je davan emtricitabin također su vrlo često imala **promjene boje kože**, uključujući mjestimično tamnjenje kože te često **anemiju** (nizak broj crvenih krvnih stanica). Ako je smanjeno stvaranje crvenih krvnih stanica, dijete može imati simptome umora ili pomanjkanja daha.

##### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### 5. **Kako čuvati Emtrivu**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) do otvaranja.

Nakon otvaranja boce, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Sadržaj boce mora se iskoristiti u roku od 45 dana od otvaranja. Preporučuje se da na pakiranje zapišete datum uklanjanja iz hladnjaka.

Neiskorištenu otopinu koja preostane u boci nakon 45 dana valja zbrinuti sukladno s lokalnim propisima ili vratiti u ljekarnu.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Emtriva sadrži

- **Djelatna tvar je** *emtricitabin*. Jedan mL oralne otopine Emtriva sadrži 10 mg emtricitabina (10 mg/mL).

**Drugi sastojci su:** aroma šećerne vate, dinatrijev edetat, kloridna kiselina, metilparahidroksibenzoat (E218), propilenglikol, propilparahidroksibenzoat (E216), natrijev hidroksid, natrijev fosfat monobazični hidrat, boja sunset yellow (E110), pročišćena voda, ksilitol (E967).

### Kako Emtriva izgleda i sadržaj pakiranja

Oralna otopina Emtriva bistra je otopina narančaste do tamnonarančaste boje i isporučuje se u bocama koje sadrže 170 mL te uz odmjernu čašicu.

Emtriva je dostupna i u obliku tvrdih kapsula. One su prikladne samo za pacijente tjelesne mase od najmanje 33 kg koji mogu progutati tvrde kapsule. Za Emtriva 200 mg tvrde kapsule postoji zasebna Uputa o lijeku.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

### Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u .**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.