

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtriva 200 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg emtrycytabiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Każda kapsułka składa się z białego nieprzezroczystego korpusu oraz jasnoniebieskiego nieprzezroczystego wieczka o wymiarach 19,4 mm × 6,9 mm. Każda kapsułka ma na wieczku nadruk „200 mg”, zaś na korpusie „GILEAD” oraz [logo firmy Gilead] wykonane czarnym tuszem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Emtriva, w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, jest wskazany do leczenia zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) dorosłych i dzieci w wieku 4 miesięcy i starszych.

Wskazanie to oparto na badaniach przeprowadzonych z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych oraz pacjentów uprzednio leczonych o ustabilizowanym poziomie zakażenia wirusem. Brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu Emtriva u pacjentów, u których bieżący schemat leczenia jest nieskuteczny lub u których zawiodły różne schematy leczenia (patrz punkt 5.1).

Podjęmując decyzję o wprowadzeniu nowego schematu leczenia u pacjentów, u których schemat leczenia przeciwretrowirusowego zawiodł, należy zwracać szczególną uwagę na rodzaje mutacji związanych ze stosowaniem różnych produktów leczniczych oraz na przebieg leczenia indywidualnego pacjenta. Wskazane może być przeprowadzenie badania oporności, jeżeli jest to możliwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno zostać rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Kapsułki twarde Emtriva 200 mg można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia.

Dorośli: Zalecana dawka produktu Emtriva to jedna kapsułka twarda 200 mg podawana doustnie jeden raz na dobę.

Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Emtriva i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt Emtriva z posiłkiem lub bez posiłku i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Emtriva i minęło więcej niż 12 godzin, a zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu Emtriva u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien on przyjąć kolejną dawkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu Emtriva, nie jest konieczne przyjmowanie drugiej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Brak dostępnych danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania emtrycytabiny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Jeśli jednakże brak dowodów wskazujących na niewydolność nerek, nie ma konieczności zmiany zalecanej dawki dobowej dla dorosłych.

Niewydolność nerek: Emtrycytabina wydalana jest przez nerki i u pacjentów z niewydolnością nerek narażenie na działanie emtrycytabiny było znacznie zwiększone (patrz punkt 5.2). U wszystkich pacjentów z klirens kreatyniny < 30 ml/min należy odpowiednio dostosować dawkę lub odstęp czasu pomiędzy podawaniem kolejnych dawek (patrz punkt 4.4).

Poniżej, w tabeli 1 przedstawiono wytyczne dotyczące odstępów czasu pomiędzy podawaniem kolejnych dawek kapsułek twardych 200 mg, w zależności od stopnia niewydolności nerek. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność odstępów czasu pomiędzy poszczególnymi dawkami, co 72 lub 96 godzin, u pacjentów z klirens kreatyniny < 30 ml/min nie były oceniane klinicznie. Dlatego u tych pacjentów należy ściśle kontrolować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Pacjentom z niewydolnością nerek, w celu podania zmniejszonej dobowej dawki emtrycytabiny, można również podawać roztwór doustny Emtriva 10 mg/ml. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny.

Tabela 1: Wytyczne dotyczące dostosowania odstępów czasu pomiędzy podawaniem kolejnych dawek kapsułek twardych 200 mg w zależności od klirensu kreatyniny

	Klirens kreatyniny (ml/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (brak czynności nerek, konieczna systematyczna hemodializa)*
Zalecany odstępow czasu pomiędzy dawkami kapsułek twardych 200 mg	Jedna kapsułka twarda 200 mg, co 24 godziny	Jedna kapsułka twarda 200 mg, co 72 godziny	Jedna kapsułka twarda 200 mg, co 96 godzin

* Zakładając trzygodzinną hemodializę przeprowadzaną trzy razy w tygodniu i rozpoczynającą się przynajmniej w 12 godzin po przyjęciu ostatniej dawki emtrycytabiny.

Nie przeprowadzano badań u pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*), poddawanych innym rodzajom dializy, takim jak dializa otrzewnowa w warunkach ambulatoryjnych, dlatego też nie można podawać zaleceń dotyczących dawki.

Niewydolność wątroby: Brak danych, na których można oprzeć zalecenia dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby. Jednakże biorąc pod uwagę minimalny metabolizm emtrycytabiny oraz drogę eliminacji przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby konieczna była modyfikacja dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

W przypadku przerwania podawania produktu Emtriva pacjentom zakażonym jednocześnie HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), konieczna jest ścisła obserwacja tych pacjentów w celu wykrycia objawów zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież: Zalecana dawka produktu Emtriva dla dzieci w wieku 4 miesięcy i starszych oraz młodzieży w wieku do 18 lat o masie ciała nie mniejszej niż 33 kg, będących w stanie połykać kapsułki twarde, to jedna kapsułka twarda 200 mg podawana doustnie, jeden raz na dobę.

Brak danych dotyczących skuteczności i dostępne są tylko bardzo ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania emtrycytabiny u niemowląt w wieku poniżej 4 miesięcy. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Emtriva u niemowląt w wieku poniżej 4 miesięcy (dane farmakokinetyczne dla tej grupy wiekowej, patrz punkt 5.2).

Brak dostępnych danych, na których można oprzeć zalecenia dawkowania u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek.

Sposób podawania

Produkt Emtriva 200 mg kapsułki twarde należy przyjmować raz na dobę, doustnie, z pożywieniem lub bez pożywienia.

Produkt Emtriva jest dostępny również w postaci roztworu doustnego 10 mg/ml do stosowania u niemowląt w wieku 4 miesięcy i starszych, dzieci, oraz pacjentów nie będących w stanie połykać kapsułek twardych, a także u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny. Ze względu na różnicę w biodostępności emtrycytabiny w postaci kapsułki twardej i roztworu doustnego, po podaniu 240 mg emtrycytabiny w postaci roztworu doustnego stężenie w osoczu krwi będzie prawdopodobnie zbliżone do tego, jakie występowałoby po podaniu jednej kapsułki twardej zawierającej 200 mg emtrycytabiny (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Emtrycytabina nie jest zalecana do stosowania w monoterapii w leczeniu zakażenia HIV. Konieczne jest jej stosowanie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Należy zapoznać się również z Charakterystykami Produktu Leczniczego innych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych stosowanych w terapii skojarzonej.

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Produktu Emtriva nie należy podawać z żadnymi innymi produktami leczniczymi, które zawierają emtrycytabinę lub produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę.

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących emtrycytabinę lub u których stosuje się inną terapię przeciwretrowirusową, mogą wciąż rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV, dlatego lekarz mający doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV powinien ściśle obserwować ich stan kliniczny.

Czynność nerek

Emtrycytabina jest głównie eliminowana przez nerki w procesie przesączania kłębuszkowego i poprzez czynne wydzielanie kanalikowe. Narażenie na działanie emtrycytabiny może być znacząco zwiększone u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) otrzymujących dobowe dawki 200 mg emtrycytabiny w postaci kapsułek twardych lub 240 mg w postaci roztworu doustnego. Dlatego też u wszystkich pacjentów z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min należy albo dostosować odstępy pomiędzy dawkami (stosując produkt Emtriva 200 mg kapsułki twarde), albo zmniejszyć dobową dawkę emtrycytabiny (stosując produkt Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny). Bezpieczeństwo i skuteczność wytycznych odnoszących się do dostosowania odstępów czasu pomiędzy dawkami podanych w punkcie 4.2, opiera się na danych farmakokinetycznych i modelowaniu pojedynczej dawki i nie były oceniane klinicznie. Dlatego też u pacjentów przyjmujących emtrycytabinę w przedłużonych odstępach czasu pomiędzy dawkami

należy ściśle kontrolować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania emtrycytabiny z innymi produktami leczniczymi wydalانymi poprzez czynne wydzielanie kanalikowe, gdyż ze względu na konkutowanie o tę samą drogę eliminacji, może ono prowadzić do zwiększenia w surowicy krwi stężenia emtrycytabiny lub równocześnie podawanego leku (patrz punkt 4.5).

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Czynność wątroby

U pacjentów z uprzednio występującymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas stosowania skojarzonej terapii przeciwtretowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART) występuje zwiększona częstość zaburzeń czynności wątroby i dlatego należy ich kontrolować zgodnie z obowiązującymi standardami. Zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie mogących zakończyć się zgonem działań niepożądanych dotyczących wątroby występuje u pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby B lub C leczonych CART. W przypadku równocześnie prowadzonej terapii przeciwtretowirusowej zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.

W przypadku objawów zaostrzenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Pacjenci jednocześnie zakażeni HBV

Emtrycytabina *in vitro* wykazuje aktywność przeciw HBV. Jednakże dostępne są jedynie ograniczone dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania emtrycytabiny (w postaci kapsułki twardej 200 mg raz na dobę) u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV. Stosowanie emtrycytabiny u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV indukuje takie same rodzaje mutacji we wzorze YMDD, jakie obserwowano podczas leczenia lamiwudyną. Mutacja YMDD jest przyczyną oporności zarówno na emtrycytabinę jak i lamiwudynę.

U pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV należy przez co najmniej kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia emtrycytabiną ściśle kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych w celu wykrycia zaostrzenia zapalenia wątroby. Zaostrzenia takie obserwowano po zaprzestaniu leczenia emtrycytabiną u pacjentów zakażonych HBV bez współistniejącego zakażenia HIV i były rozpoznawane przede wszystkim na podstawie zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) połączonego z powtórным pojawieniem się DNA HBV. U niektórych spośród tych pacjentów reaktywacja HBV była powiązana z cięższą chorobą wątroby, w tym z dekompenzacją czynności i niewydolnością wątroby. Brak wystarczających dowodów, aby stwierdzić, czy ponowne rozpoczęcie podawania emtrycytabiny zmienia przebieg występującego po leczeniu zaostrzenia zapalenia wątroby. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ zaostrzenia zapalenia wątroby po leczeniu mogą prowadzić do dekompenсации czynności wątroby.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania

niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanej etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwtretowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Mimo że uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad produktem Emtriva z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Emtriva u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży zakażonych HIV, oprócz działań niepożądanych występujących u dorosłych pacjentów, częściej występowały niedokrwistość i przebarwienie skóry (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

In vitro, emtrycytabina nie hamuje metabolizmu za pośrednictwem żadnej z następujących izoform ludzkiego CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 oraz 3A4. Emtrycytabina nie hamuje enzymu odpowiedzialnego za glukuronidację. Biorąc pod uwagę wyniki tych doświadczeń *in vitro* oraz znane drogi eliminacji emtrycytabiny, zdolność interakcji emtrycytabiny z innymi produktami leczniczymi za pośrednictwem CYP450 jest mała.

Znaczące klinicznie interakcje nie występują, gdy emtrycytabina jest podawana jednocześnie z indynawirem, zydowudyną, stawudyną, famcyklowirem lub fumaranem dizoproksylu tenofowiru.

Emtrycytabina jest przede wszystkim wydalana poprzez filtrację kłębuszkową i czynną sekrecję kanalikową. Poza famcyklowirem i fumaranem dizoproksylu tenofowiru, nie oceniano wpływu jednoczesnego podawania emtrycytabiny z produktami leczniczymi wydalnymi przez nerki, lub innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wpływają na czynność nerek. Jednoczesne podawanie emtrycytabiny z innymi produktami leczniczymi wydalnymi poprzez czynną sekrecję kanalikową może prowadzić, ze względu na konkutowanie o tę samą drogę eliminacji, do zwiększenia stężenia w surowicy krwi albo emtrycytabiny, albo leku równocześnie podawanego.

Jak dotąd nie ma jeszcze doświadczeń klinicznych dotyczących jednoczesnego podawania emtrycytabiny i analogów cytydyny. Dlatego też nie zaleca się obecnie stosowania emtrycytabiny w skojarzeniu z lamiwudyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300 - 1 000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że emtrycytabina wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/norowodka. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję. Można rozważyć stosowanie emtrycytabiny w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

Karmienie piersią

Wykazano, że emtrycytabina przenika do mleka ludzkiego. Brak jest wystarczających informacji dotyczących wpływu emtrycytabiny na organizm norowodków i (lub) dzieci. Z tego powodu produkt Emtriva nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu emtrycytabiny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu emtrycytabiny na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia emtrycytabiną zgłaszano przypadki zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych zakażonych HIV najczęściej występowały następujące działania niepożądane związane z emtrycytabiną: biegunka (14,0%), ból głowy (10,2%), zwiększona aktywność kinazy kreatynowej (10,2%) oraz nudności (10,0%). Oprócz działań niepożądanych zgłaszanych u dorosłych pacjentów, niedokrwistość (9,5%) i przebarwienie skóry (31,8%) występowały częściej w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży zakażonych HIV.

Przerwanie stosowania produktu Emtriva u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ocena działań niepożądanych na podstawie danych otrzymanych z badań klinicznych oparta jest na doświadczeniu z trzech badań klinicznych z udziałem dorosłych (n = 1 479) oraz trzech badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży (n = 169). W badaniach z udziałem dorosłych,

1 039 pacjentów dotychczas nieleczonych oraz 440 pacjentów uprzednio leczonych otrzymywało przez 48 tygodni emtrycyabinę (n = 814) lub porównawczy produkt leczniczy (n = 665) w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwretrowirusowym.

Występujące u dorosłych pacjentów działania niepożądane ustalone na podstawie badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu, przypuszczalnie mające (co najmniej możliwy) związek z leczeniem, zostały wymienione poniżej, w tabeli 2, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określone są jako bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 2: Podsumowanie tabelaryczne działań niepożądanych związanych z emtrycyabiną oparte na doświadczeniu z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Częstość występowania	Emtrycytabina
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	
Często:	neutropenia
Niezbyt często:	niedokrwistość ²
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	
Często:	reakcja alergiczna
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
Często:	hipertriglicerydemia, hiperglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Często:	bezsennność, niezwykle sny
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Bardzo często:	ból głowy
Często:	zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Bardzo często:	biegunka, nudności
Często:	zwiększona aktywność amylazy, w tym zwiększona aktywność amylazy trzustkowej, zwiększona aktywność lipazy w surowicy, wymioty, bóle brzucha, dyspepsja
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
Często:	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) w surowicy i (lub) zwiększona aktywność AlAT w surowicy, hiperbilirubinemia
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Często:	wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) ^{1,2}
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy ³
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
Bardzo często:	zwiększona aktywność kinazy kreatynowej
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Często:	ból, astenia

¹ Szczegółowe informacje, patrz punkt 4.8, Opis wybranych działań niepożądanych.

² Podczas podawania emtrycytabiny dzieciom i młodzieży często występowała u nich niedokrwistość, a bardzo często przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) (patrz punkt 4.8, Dzieci i młodzież).

³ To działanie niepożądane zostało odnotowane po wprowadzeniu do obrotu, nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dorosłych lub dzieci i młodzieży, zakażonych HIV leczonych emtrycyabiną. Kategorię częstości występowania „niezbyt często” oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących emtrycyabinę w tych badaniach klinicznych (n = 1 563).

Opis wybranych działań niepożądanych

Przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja): Przebarwienie skóry, objawiające się hiperpigmentacją, szczególnie dłoni i (lub) podeszew stóp, zwykle o przebiegu lekkim i bezobjawowym i o niewielkiej istotności klinicznej. Mechanizm jest nieznan.

Parametry metaboliczne: Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości: Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ocena działań niepożądanych występujących u dzieci i młodzieży na podstawie danych otrzymanych z badań klinicznych oparta jest na doświadczeniu z trzech badań z udziałem dzieci i młodzieży (n = 169), w których dotychczas nieleczone (n = 123) oraz uprzednio leczone (n = 46) dzieci i młodzież zakażeni HIV w wieku od 4 miesięcy do 18 lat otrzymywały emtrycyabinę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Oprócz działań niepożądanych zgłaszanych u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.8, Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych), u dzieci i młodzieży częściej występowały następujące działania niepożądane: często występowała niedokrwistość (9,5%), a bardzo często przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) (31,8%).

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Nie przeprowadzono badań nad produktem Emtriva z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Emtriva u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek: Emtrycytabina wydalana jest przez nerki i u pacjentów z niewydolnością nerek narażenie na działanie emtrycytabiny było znacznie zwiększone. U wszystkich pacjentów z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min należy odpowiednio dostosować dawkę lub odstęp czasu pomiędzy podawaniem kolejnych dawek (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Pacjenci jednocześnie zakażeni HIV/HBV: Profil działań niepożądanych u pacjentów jednocześnie zakażonych HBV jest zbliżony do obserwowanego u pacjentów zakażonych HIV bez jednoczesnego zakażenia HBV. Jednakże, jak należało się spodziewać w tej populacji pacjentów, zwiększenie aktywności AspAT oraz AlAT występowało częściej niż w ogólnej populacji zakażonych HIV.

Zaostrzenia zapalenia wątroby po zaprzestaniu leczenia: U pacjentów jednocześnie zakażonych HIV i HBV, po przerwaniu leczenia mogą wystąpić zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Po podaniu do 1 200 mg emtrycytabiny występowały wyżej wymienione działania niepożądane (patrz punkt 4.8).

W przypadku przedawkowania należy obserwować, czy u pacjenta nie wystąpią objawy zatrucia, a w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie objawowe.

Do 30% dawki emtrycytabiny można usunąć za pomocą hemodializy. Nie wiadomo, czy emtrycytabina może zostać usunięta za pomocą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AF09

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Emtrycytabina jest syntetycznym nukleozydowym analogiem cytydyny o wybiórczym działaniu przeciwko HIV-1, HIV-2 oraz HBV.

Emtrycytabina ulega fosforylacji przez enzymy komórkowe tworząc 5'-trójfosforan emtrycytabiny, który hamuje kompetycyjnie odwrotną transkryptazę HIV-1, co skutkuje zakończeniem łańcucha DNA. Emtrycytabina jest słabym inhibitorem występujących u ssaków polimeraz DNA α , β oraz ϵ oraz mitochondrialnej polimerazy γ .

W warunkach *in vitro*, emtrycytabina nie działa cytotoksycznie na jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMC), ustalone linie komórek limfocytarnych i monocytarno-makrofagowych lub komórki, z których bezpośrednio tworzy się szpik kostny. Nie udowodniono działania toksycznego na mitochondria ani w warunkach *in vitro* ani *in vivo*.

Działanie przeciwwirusowe in vitro: Wartość stężenia emtrycytabiny hamującego w 50% namnażanie się HIV-1 pochodzących z izolatów laboratoryjnych i klinicznych (IC_{50}) mieściła się w zakresie 0,0013 do 0,5 $\mu\text{mol/l}$. W badaniach nad skojarzeniem emtrycytabiny z inhibitorami proteazy (PI) oraz z inhibitorami odwrotnej transkryptazy HIV o charakterze analogów nukleozydów, nukleotydów lub nienukleozydowych, obserwowano działanie addycyjne aż do synergicznego. Większość z tych kombinacji nie była badana u ludzi.

W badaniach aktywności przeciw laboratoryjnym szczepom HBV, wartość stężenia emtrycytabiny IC_{50} mieściła się w przedziale 0,01 do 0,04 $\mu\text{mol/l}$.

Oporność: Oporność HIV-1 na emtrycytabinę rozwija się w wyniku zmian w kodonie 184 powodujących zamianę metioniny na walinę (obserwowano również produkt zawierający izoleucynę) w odwrotnej transkryptazie HIV. Tę mutację HIV-1 obserwowano *in vitro* oraz u pacjentów zakażonych HIV-1.

Wirusy odporne na emtrycytabinę były krzyżowo odporne na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na inne nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) (zydowudynę, stawudynę, tenofowir, abakawir i dydanozynę), wszystkie nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI) oraz wszystkie PI. Wirusy odporne na zydowudynę, dydanozynę oraz NNRTI zachowały swoją wrażliwość na emtrycytabinę (IC_{50} = 0,002 $\mu\text{mol/l}$ do 0,08 $\mu\text{mol/l}$).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazano, że emtrycytabina w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi, w tym z analogami nukleozydów, analogami nienukleozydowymi oraz PI, jest skuteczna w leczeniu zakażenia HIV u pacjentów dotychczas nieleczonych oraz u uprzednio leczonych o ustabilizowanym poziomie zakażenia wirusem. Brak doświadczenia w stosowaniu emtrycytabiny u pacjentów, u których bieżący tryb leczenia jest nieskuteczny lub u których zawiodły różne schematy leczenia.

Podczas stosowania terapii przeciwretrowirusowej u dorosłych dotychczas nieleczonych, emtrycytabina znacznie przewyższała stawudynę, gdy oba produkty były przyjmowane w ciągu

48 tygodniowej terapii w skojarzeniu z dydanozyną oraz efawirenzem. Analiza fenotypowa nie wykazała znaczących zmian we wrażliwości na emtrycytabinę, o ile nie zaszła mutacja M184V/I.

U uprzednio leczonych pacjentów o ustabilizowanym poziomie zakażenia wirusem, emtrycytabina stosowana w skojarzeniu z NRTI (odpowiednio stawudyną lub zydowudyną) oraz PI lub NNRTI okazała się nie mniej skuteczna niż lamiwudyna, w ocenie odsetka uzyskanych odpowiedzi na leczenie (< 400 kopii/ml) w ciągu 48 tygodni (77% emtrycytabina, 82% lamiwudyna). Ponadto w drugim badaniu z udziałem uprzednio leczonych pacjentów poddawanych wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART) opartej na inhibitorach proteazy (PI), losowo przyporządkowano sposób leczenia i podawano emtrycytabinę jeden raz na dobę lub kontynuowano schematu PI-HAART. W 48. tygodniu leczenia w grupie leczonych emtrycytabiną wykazano równoważny odsetek pacjentów z HIV RNA < 400 kopii/ml (94% dla emtrycytabiny wobec 92%) i większy odsetek pacjentów z HIV RNA < 50 kopii/ml (95% dla emtrycytabiny wobec 87%) w porównaniu do grupy kontynuującej schemat PI-HAART.

Dzieci i młodzież

W przypadku niemowląt i dzieci w wieku powyżej 4 miesięcy, u większości pacjentów uzyskano lub utrzymano całkowitą supresję HIV-1 RNA w osoczu przez 48 tygodni (89% uzyskało ≤ 400 kopii/ml zaś 77% uzyskało ≤ 50 kopii/ml).

Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu emtrycytabiny u niemowląt w wieku poniżej 4 miesięcy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym emtrycytabina jest szybko i w znacznym stopniu wchłaniana, przy czym największe stężenia w osoczu występują w 1 do 2 godzin od przyjęcia dawki. U 20 badanych osób zakażonych HIV, otrzymujących 200 mg emtrycytabiny na dobę w postaci kapsułek twardych, maksymalne stężenia emtrycytabiny w osoczu w stanie stacjonarnym (C_{max}), stężenia pośrednie (C_{min}) oraz powierzchnia pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu z zachowaniem 24-godzinnych odstępów pomiędzy dawkami (AUC) wynosiły odpowiednio $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$, $0,09 \pm 0,07$ $\mu\text{g/ml}$ oraz $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Pośrednie stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnęły poziom około 4-krotnie przekraczający wartości IC_{90} dla aktywności przeciw-HIV *in vitro*.

Całkowitą biodostępność emtrycytabiny uwalnianej z kapsułek twardych Emtriva 200 mg szacuje się na 93%, zaś całkowitą biodostępność z roztworu doustnego Emtriva 10 mg/ml oszacowano na 75%.

W badaniach podstawowych z udziałem dzieci i młodzieży oraz w ostatecznych badaniach biorównoważności u dorosłych wykazano, że Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny wykazuje około 80% biodostępności produktu Emtriva 200 mg kapsułki twarde. Przyczyna tej różnicy nie jest znana. Ze względu na różnice w biodostępności, 240 mg emtrycytabiny podanej w postaci roztworu doustnego powinno spowodować, że stężenia w osoczu są zbliżone do stężeń występujących po podaniu jednej kapsułki twardej zawierającej 200 mg emtrycytabiny. Dlatego też dzieci o masie ciała przynajmniej 33 kg mogą przyjmować co dzień jedną kapsułkę twardą 200 mg lub też roztwór doustny, w maksymalnej dawce do 240 mg (24 ml), jeden raz na dobę.

Podawanie produktu Emtriva 200 mg kapsułki twarde z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu, a także podawanie produktu Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny z posiłkiem o małej lub dużej zawartości tłuszczu nie zakłóca ogólnoustrojowego narażenia ($\text{AUC}_{0-\infty}$) na emtrycytabinę, dlatego Emtriva 200 mg kapsułki twarde oraz Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* stopień wiązania się emtrycytabiny z białkami osocza ludzkiego wynosił $< 4\%$ i nie zależał od stężenia w zakresie 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$. Średni współczynnik podziału pomiędzy osocze a

krw wynosił około 1,0, zaś średni współczynnik podziału między płyn nasienny a osocze wynosił około 4,0.

Względna objętość dystrybucji po dożylnym podaniu emtrycytabiny wyniosła $1,4 \pm 0,3$ l/kg, co wskazuje na znaczną dystrybucję emtrycytabiny w organizmie zarówno w przestrzeni płynów wewnątrzkomórkowych, jak i zewnątrzkomórkowych.

Metabolizm

Metabolizm emtrycytabiny jest ograniczony. Biotransformacja emtrycytabiny obejmuje utlenianie reszty tiolowej do diastereomerów 3'-sulfotlenku (około 9% dawki) oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym, prowadzące do powstania 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki).

Emtrycytabina *in vitro* nie hamuje metabolizmu leków, zachodzącego z udziałem następujących ludzkich izoenzymów CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 oraz 3A4.

Ponadto emtrycytabina nie hamuje transferazy urydyno-5'-difosfoglukuronylowej, enzymu warunkującego glukuronidację.

Eliminacja

Emtrycytabina jest wydalana głównie przez nerki; odzysk dawki jest całkowity: w moczu (około 86%) oraz kale (około 14%). Trzynastą procent dawki emtrycytabiny zostało odzyskane z moczu w postaci trzech metabolitów. Ogólnoustrojowy klirens emtrycytabiny wynosił średnio 307 ml/min ($4,03$ ml/min/kg). Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji emtrycytabiny wynosi około 10 godzin.

Liniowość lub nielineowość

Przemiany farmakokinetyczne emtrycytabiny, po podaniu jednorazowym lub wielokrotnym, są w zakresie dawki 25-200 mg, proporcjonalne do dawki.

Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa: W badaniu klinicznym, wewnątrzkomórkowy okres półtrwania trójfosforanu emtrycytabiny w PBMC wynosił 39 godzin. Wewnątrzkomórkowe stężenia trójfosforanu zwiększały się wraz z dawką, lecz plateau osiągnięto po dawkach 200 mg lub większych.

Dorośli z niewydolnością nerek

Parametry farmakokinetyczne zostały określone po podaniu pojedynczej dawki 200 mg emtrycytabiny w postaci kapsułek twardych, 30 osobom niezakażonym HIV, o zróżnicowanym stopniu niewydolności nerek. Osoby pogrupowano według podstawowego klirensu kreatyniny (> 80 ml/min jako czynność prawidłowa; $50-80$ ml/min jako lekka niewydolność nerek; $30-49$ ml/min jako umiarkowana niewydolność nerek, < 30 ml/min jako ciężka niewydolność nerek, < 15 ml/min jako brak czynności nerek, konieczna hemodializa).

Ogólnoustrojowe narażenie na emtrycytabinę (średnie $\pm$ odchylenie standardowe) zwiększyła się $11,8 \pm 2,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ u osób z prawidłową czynnością nerek do odpowiednio $19,9 \pm 1,1$, $25,0 \pm 5,7$ oraz $34,0 \pm 2,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

U pacjentów z ESRD poddawanych hemodializie, około 30% dawki emtrycytabiny było odzyskiwane w dializacie w ciągu 3-godzinnego okresu dializy rozpoczętego w ciągu 1,5 godziny od podania emtrycytabiny (szybkość przepływu krwi rzędu 400 ml/min, zaś szybkość przepływu dializatu około 600 ml/min).

Niewydolność wątroby

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u osób niezakażonych HBV, o zróżnicowanym stopniu niewydolności wątroby. Farmakokinetyka emtrycytabiny u osób zakażonych HBV była na ogół zbliżona do występującej u osób zdrowych i osób zakażonych HIV.

Wiek

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

Płeć

Chociaż średnie wartości $C_{\max}$ oraz $C_{\min}$ były o około 20% większe, zaś średnia wartość AUC była o 16% większa u kobiet niż u mężczyzn, różnicy tej nie uznano za znaczącą klinicznie.

Pochodzenie etniczne

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce ze względu na pochodzenie etniczne.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka emtrycytabiny u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 4 miesięcy do 18 lat) była na ogół zbliżona do obserwowanej u dorosłych.

Średnie wartości AUC u 77 osobowej grupy niemowląt, dzieci i młodzieży, przyjmującej 6 mg/kg mc. emtrycytabiny raz na dobę w postaci roztworu doustnego lub 200 mg emtrycytabiny raz na dobę w postaci kapsułek twardych, były zbliżone do średniej wartości AUC u 20 dorosłych otrzymujących kapsułki twarde 200 mg raz na dobę, wynoszącej 10,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

W badaniu otwartym, bez grupy porównawczej, uzyskano dane farmakokinetyczne u 20 noworodków, których matki były zakażone HIV. Noworodki te otrzymały dwa 4-dniowe cykle leczenia doustnym roztworem emtrycytabiny w okresie od pierwszego tygodnia życia do trzeciego miesiąca życia w dawce 3 mg/kg mc. raz na dobę. Dawka ta stanowi połowę dawki dopuszczanej dla niemowląt w wieku 4 miesięcy i starszych (6 mg/kg mc.). Obserwowany klirens całkowity w stanie stacjonarnym (CL/F) zwiększał się wraz z wiekiem przez okres 3 miesięcy, z równoczesnym zmniejszeniem wartości AUC. Narażenie na działanie emtrycytabiny występującej w osoczu (AUC) u niemowląt w wieku do 3 miesięcy, otrzymujących emtrycytabinę w dawce 3 mg/kg mc. raz na dobę, było podobne do narażenia obserwowanego u dorosłych zakażonych HIV oraz dzieci wieku 4 miesięcy i starszych, przyjmujących dawki 6 mg/kg mc. na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dotyczące emtrycytabiny dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Krospowidon

Magnezu stearynian (E572)

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Powidon (E1201)

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Indygotyna (E132)

Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz drukarski zawierający

Żelaza tlenek czarny (E172)

Szelak (E904)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Butelka

4 lata

Blister

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu, zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierająca 30 kapsułek twardych.

Blistry wykonane z polichlorotrifluoroetylenu (PCTFE)/polietylenu (PE)/polichlorku winylu (PVC)/aluminium. Każdy blister zawiera 30 kapsułek twardych.

Wielkość opakowania: 30 kapsułek twardych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/261/001

EU/1/03/261/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 października 2003

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego Emtriva zawiera 10 mg emtrycytabiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda dawka (24 ml) zawiera 36 mg metylu parahydroksybenzoesanu (E218), 3,6 mg propylu parahydroksybenzoesanu (E216), 1,2 mg żółcieni pomarańczowej (E110), 480 mg glikolu propylenowego oraz 38 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Przejrzysty płyn o barwie pomarańczowej do ciemnopomarańczowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Emtriva, w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, jest wskazany do leczenia zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) dorosłych i dzieci w wieku 4 miesięcy i starszych.

Wskazanie to oparto na badaniach przeprowadzonych z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych oraz pacjentów uprzednio leczonych o ustabilizowanym poziomie zakażenia wirusem. Brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu Emtriva u pacjentów, u których bieżący schemat leczenia jest nieskuteczny lub u których zawiodły różne schematy leczenia (patrz punkt 5.1).

Podejmując decyzję o wprowadzeniu nowego schematu leczenia u pacjentów, u których schemat leczenia przeciwretrowirusowego zawodził, należy zwracać szczególną uwagę na rodzaje mutacji związanych ze stosowaniem różnych produktów leczniczych oraz na przebieg leczenia indywidualnego pacjenta. Wskazane może być przeprowadzenie badania oporności, jeżeli jest to możliwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno zostać rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Produkt Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia. Do opakowania dołączona jest miarka dozująca (patrz punkt 6.5).

Dorośli: Zalecana dawka produktu Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny to 240 mg (24 ml) jeden raz na dobę.

Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Emtriva i minęło mniej niż 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt Emtriva z posiłkiem lub bez posiłku i powrócić do poprzedniego schematu dawkowania. Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Emtriva i minęło więcej niż 12 godzin, a zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu Emtriva u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien on przyjąć kolejną dawkę. Jeśli wymioty wystąpią po upływie więcej niż 1 godziny od przyjęcia produktu Emtriva, nie jest konieczne przyjmowanie drugiej dawki.

Kapsułki twarde Emtriva 200 mg przeznaczone są dla dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała przynajmniej 33 kg, będących w stanie połykać kapsułki twarde. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Emtriva 200 mg kapsułki twarde. Ze względu na różnicę w biodostępności emtrycytabiny w postaci kapsułki twardej i roztworu doustnego, po podaniu 240 mg emtrycytabiny w postaci roztworu doustnego (24 ml) stężenie w osoczu krwi będzie prawdopodobnie zbliżone do tego, jakie występowałoby po podaniu jednej kapsułki twardej zawierającej 200 mg emtrycytabiny (patrz punkt 5.2).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Brak dostępnych danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania emtrycytabiny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Jeśli jednakże brak dowodów wskazujących na niewydolność nerek, nie ma konieczności zmiany zalecanej dawki dobowej dla dorosłych.

Niewydolność nerek: Emtrycytabina wydalana jest przez nerki i u pacjentów z niewydolnością nerek narażenie na działanie emtrycytabiny było znacznie zwiększone (patrz punkt 5.2). U wszystkich pacjentów z kliresem kreatyniny < 30 ml/min należy odpowiednio dostosować dawkę lub odstęp czasu pomiędzy podawaniem kolejnych dawek (patrz punkt 4.4).

Poniżej, w tabeli 1 przedstawiono dobowe dawki produktu Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny w zależności od stopnia niewydolności nerek. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tych dawek nie były oceniane klinicznie. Dlatego u tych pacjentów należy ściśle kontrolować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek (patrz punkt 4.4).

Pacjentom z niewydolnością nerek można również podawać produkt Emtriva 200 mg kapsułki twarde po odpowiedniej modyfikacji odstępów czasu pomiędzy kolejnymi dawkami. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Emtriva 200 mg kapsułki twarde.

Tabela 1: Dobowe dawki produktu Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny dostosowane w zależności od klirensu kreatyniny

	Klirens kreatyniny (ml/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (brak czynności nerek, konieczna systematyczna hemodializa)*
Zalecana dawka produktu Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny podawana co 24 godziny	240 mg (24 ml)	80 mg (8 ml)	60 mg (6 ml)

* Zakładając trzygodzinną hemodializę przeprowadzaną trzy razy w tygodniu i rozpoczynając się przynajmniej w 12 godzin po przyjęciu ostatniej dawki emtrycytabiny.

Nie przeprowadzano badań u pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*), poddawanych innym rodzajom dializy, takim jak dializa otrzewnowa w warunkach ambulatoryjnych, dlatego też nie można podawać zaleceń, dotyczących dawki.

Niewydolność wątroby: Brak danych, na których można oprzeć zalecenia dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby. Jednakże biorąc pod uwagę minimalny metabolizm emtrycytabiny oraz

drogę eliminacji przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby konieczna była modyfikacja dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

W przypadku przerwania podawania produktu Emtriva pacjentom zakażonym jednocześnie HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) konieczna jest ścisła obserwacja tych pacjentów w celu wykrycia objawów zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież: Zalecana dawka produktu Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny to 6 mg/kg mc., ale nie więcej niż 240 mg (24 ml) jeden raz na dobę.

Dzieci w wieku 4 miesięcy i starsze, o masie ciała nie mniejszej niż 33 kg, mogą przyjmować jedną kapsułkę twardą 200 mg na dobę lub emtrycyabinę w postaci roztworu doustnego w dawce nie większej niż 240 mg jeden raz na dobę.

Brak danych dotyczących skuteczności i dostępne są tylko bardzo ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania emtrycytabiny u niemowląt w wieku poniżej 4 miesięcy. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Emtriva u niemowląt w wieku poniżej 4 miesięcy (dane farmakokinetyczne dla tej grupy wiekowej, patrz punkt 5.2).

Brak dostępnych danych, na których można oprzeć zalecenia dawkowania u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek.

Sposób podawania

Produkt Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny należy przyjmować raz na dobę, doustnie, z pożywieniem lub bez pożywienia. Do opakowania dołączona jest miarka dozująca (patrz punkt 6.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Emtrycytabina nie jest zalecana do stosowania w monoterapii w leczeniu zakażenia HIV. Konieczne jest jej stosowanie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Należy zapoznać się również z Charakterystykami Produktu Leczniczego innych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych stosowanych w terapii skojarzonej.

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Produktu Emtriva nie należy podawać z żadnymi innymi produktami leczniczymi, które zawierają emtrycyabinę lub produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę.

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących emtrycyabinę lub u których stosuje się inną terapię przeciwretrowirusową, mogą wciąż rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV, dlatego lekarz mający doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV powinien ściśle obserwować ich stan kliniczny.

Czynność nerek

Emtrycytabina jest głównie eliminowana przez nerki w procesie przesączania kłębuszkowego i poprzez czynne wydzielanie kanalikowe. Narażenie na działanie emtrycytabiny może być znacząco zwiększone u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) otrzymujących dobowe dawki 200 mg emtrycytabiny w postaci kapsułek twardych lub 240 mg w postaci roztworu doustnego. Dlatego też u wszystkich pacjentów z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min należy albo dostosować odstępy pomiędzy dawkami (stosując produkt Emtriva 200 mg kapsułki twarde) albo zmniejszyć dobową dawkę emtrycytabiny (stosując produkt Emtriva 10 mg/ml

roztwór doustny). Bezpieczeństwo i skuteczność zmniejszonego dawkowania podanego w punkcie 4.2, opiera się na danych farmakokinetycznych i modelowaniu pojedynczej dawki i nie były oceniane klinicznie. Dlatego też u pacjentów leczonych zmniejszonymi dawkami emtrycytabiny należy ściśle kontrolować odpowiedź kliniczną na leczenie oraz czynność nerek pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania emtrycytabiny z innymi produktami leczniczymi wydalanymi poprzez czynne wydzielanie kanalikowe, gdyż ze względu na konkurowanie o tę samą drogę eliminacji, może ono prowadzić do zwiększenia w surowicy krwi stężenia emtrycytabiny lub równocześnie podawanego leku (patrz punkt 4.5).

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Czynność wątroby

U pacjentów z uprzednio występującymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas stosowania skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART) występuje zwiększona częstość zaburzeń czynności wątroby i dlatego należy ich kontrolować zgodnie z obowiązującymi standardami. Zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie mogących zakończyć się zgonem działań niepożądanych dotyczących wątroby występuje u pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby B lub C leczonych CART. W przypadku równocześnie prowadzonej terapii przeciwwirusowej zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.

W przypadku objawów zaostrzenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

Pacjenci jednocześnie zakażeni HBV

Emtrycytabina *in vitro* wykazuje aktywność przeciw HBV. Jednakże dostępne są jedynie ograniczone dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania emtrycytabiny (w postaci kapsułki twardej 200 mg raz na dobę) u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV. Stosowanie emtrycytabiny u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV indukuje takie same rodzaje mutacji we wzorze YMDD, jakie obserwowano podczas leczenia lamiwudyną. Mutacja YMDD jest przyczyną oporności zarówno na emtrycytabinę jak i lamiwudynę.

U pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV należy przez co najmniej kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia emtrycytabiną ściśle kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych w celu wykrycia zaostrzenia zapalenia wątroby. Zaostrzenia takie obserwowano po zaprzestaniu leczenia emtrycytabiną u pacjentów zakażonych HBV bez współistniejącego zakażenia HIV i były rozpoznawane przede wszystkim na podstawie zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) połączonego z powtórным pojawieniem się DNA HBV. U niektórych spośród tych pacjentów reaktywacja HBV była powiązana z cięższą chorobą wątroby, w tym z dekompensacją czynności i niewydolnością wątroby. Brak wystarczających dowodów, aby stwierdzić, czy ponowne rozpoczęcie podawania emtrycytabiny zmienia przebieg występującego po leczeniu zaostrzenia zapalenia wątroby. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ zaostrzenia zapalenia wątroby po leczeniu mogą prowadzić do dekompensacji czynności wątroby.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny.

Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, nadmiar tłuszczów). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanej etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwtretowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Mimo że uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Emtriva roztwór doustny zawiera żółcień pomarańczową (E110), która może powodować reakcje alergiczne, oraz zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218) i propylu parahydroksybenzoesan (E216), mogące powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego). Produkt leczniczy zawiera 38 mg sodu w 24 ml, co odpowiada 1,8% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań nad produktem Emtriva z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Emtriva u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży zakażonych HIV, oprócz działań niepożądanych występujących u dorosłych pacjentów, częściej występowały niedokrwistość i przebarwienie skóry (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

In vitro, emtrycytabina nie hamuje metabolizmu za pośrednictwem żadnej z następujących izoform ludzkiego CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 oraz 3A4. Emtrycytabina nie hamuje enzymu odpowiedzialnego za glukuronidację. Biorąc pod uwagę wyniki tych doświadczeń *in vitro* oraz znane drogi eliminacji emtrycytabiny, zdolność interakcji emtrycytabiny z innymi produktami leczniczymi za pośrednictwem CYP450 jest mała.

Znaczące klinicznie interakcje nie występują, gdy emtrycytabina jest podawana jednocześnie z indynawirem, zydowudyną, stawudyną, famcyklowirem lub fumaranem dizoproksylu tenofowiru.

Emtrycytabina jest przede wszystkim wydalana poprzez filtrację kłębuszkową i czynną sekrecję kanalikową. Poza famcyklowirem i fumaranem dizoproksylu tenofowiru, nie oceniano wpływu jednoczesnego podawania emtrycytabiny z produktami leczniczymi wydalnymi przez nerki, lub innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wpływają na czynność nerek. Jednoczesne podawanie emtrycytabiny z innymi produktami leczniczymi wydalnymi poprzez czynną sekrecję kanalikową może prowadzić, ze względu na konkurencję o tę samą drogę eliminacji, do zwiększenia stężenia w surowicy krwi albo emtrycytabiny, albo leku równocześnie podawanego.

Jak dotąd nie ma jeszcze doświadczeń klinicznych dotyczących jednoczesnego podawania emtrycytabiny i analogów cytydyny. Dlatego też nie zaleca się obecnie stosowania emtrycytabiny w skojarzeniu z lamiwudyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300 - 1 000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że emtrycytabina wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/norodka. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję. Można rozważyć stosowanie emtrycytabiny w okresie ciąży, jeśli to konieczne.

Karmienie piersią

Wykazano, że emtrycytabina przenika do mleka ludzkiego. Brak jest wystarczających informacji dotyczących wpływu emtrycytabiny na organizm noworodków/dzieci. Z tego powodu produkt Emtriva nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu emtrycytabiny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu emtrycytabiny na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia emtrycytabiną zgłaszano przypadki zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych zakażonych HIV najczęściej występowały następujące działania niepożądane związane z emtrycytabiną: biegunka (14,0%), ból głowy (10,2%), zwiększona aktywność kinazy kreatynowej (10,2%) oraz nudności (10,0%). Oprócz działań niepożądanych zgłaszanych u dorosłych pacjentów, niedokrwistość (9,5%) i przebarwienie skóry (31,8%) występowały częściej w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży zakażonych HIV.

Przerwanie stosowania produktu Emtriva u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ocena działań niepożądanych na podstawie danych otrzymanych z badań klinicznych oparta jest na doświadczeniu z trzech badań klinicznych z udziałem dorosłych (n = 1 479) oraz trzech badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży (n = 169). W badaniach z udziałem dorosłych, 1 039 pacjentów dotychczas nieleczonych oraz 440 pacjentów uprzednio leczonych otrzymywało przez 48 tygodni emtrycyabinę (n = 814) lub porównawczy produkt leczniczy (n = 665) w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwretrowirusowym.

Występujące u dorosłych pacjentów działania niepożądane ustalone na podstawie badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu, przypuszczalnie mające (co najmniej możliwy) związek z leczeniem, zostały wymienione poniżej, w tabeli 2, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania określone są jako bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$).

Tabela 2: Podsumowanie tabelaryczne działań niepożądanych związanych z emtrycyabiną oparte na doświadczeniu z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Częstość występowania	Emtrycytabina
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	
Często:	neutropenia
Niezbyt często:	niedokrwistość ²
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	
Często:	reakcja alergiczna
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
Często:	hipertriglicerydemia, hiperglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Często:	bezsennność, niezwykle sny
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Bardzo często:	ból głowy
Często:	zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Bardzo często:	biegunka, nudności
Często:	zwiększona aktywność amylazy, w tym zwiększona aktywność amylazy trzustkowej, zwiększona aktywność lipazy w surowicy, wymioty, bóle brzucha, dyspepsja
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
Często:	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) w surowicy i (lub) zwiększona aktywność AlAT w surowicy, hiperbilirubinemia
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Często:	wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wysypka krostkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka, świąd, pokrzywka, przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) ^{1,2}
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy ³
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
Bardzo często:	zwiększona aktywność kinazy kreatynowej
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Często:	ból, astenia

¹ Szczegółowe informacje, patrz punkt 4.8, Opis wybranych działań niepożądanych.

² Podczas podawania emtrycytabiny dzieciom i młodzieży często występowała u nich niedokrwistość, a bardzo często przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) (patrz punkt 4.8, Dzieci i młodzież).

³ To działanie niepożądane, zostało odnotowane po wprowadzeniu do obrotu, nie było obserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dorosłych lub dzieci i młodzieży, zakażonych HIV leczonych emtrycyabiną. Kategorię częstości występowania „niezbyt często” oszacowano za pomocą obliczeń statystycznych na podstawie łącznej liczby pacjentów otrzymujących emtrycyabinę w tych badaniach klinicznych (n = 1 563).

Opis wybranych działań niepożądanych

Przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja): Przebarwienie skóry, objawiające się hiperpigmentacją, szczególnie dłoni i (lub) podeszew stóp, zwykle o przebiegu lekkim i bezobjawowym i o niewielkiej istotności klinicznej. Mechanizm jest nieznany.

Parametry metaboliczne: Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości: Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ocena działań niepożądanych występujących u dzieci i młodzieży na podstawie danych otrzymanych z badań klinicznych oparta jest na doświadczeniu z trzech badań z udziałem dzieci i młodzieży (n = 169), w których dotychczas nieleczone (n = 123) oraz uprzednio leczone (n = 46) dzieci i młodzież zakażeni HIV w wieku od 4 miesięcy do 18 lat otrzymywały emtrycyabinę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Oprócz działań niepożądanych zgłaszanych u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.8, Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych), u dzieci i młodzieży częściej występowały następujące działania niepożądane: często występowała niedokrwistość (9,5%), a bardzo często przebarwienie skóry (nadmierna pigmentacja) (31,8%).

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Nie przeprowadzono badań nad produktem Emtriva z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek jest większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Emtriva u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek: Emtrycytabina wydalana jest przez nerki i u pacjentów z niewydolnością nerek narażenie na działanie emtrycytabiny było znacznie zwiększone. U wszystkich pacjentów z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min należy odpowiednio dostosować dawkę lub odstęp czasu pomiędzy podawaniem kolejnych dawek (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Pacjenci jednocześnie zakażeni HIV/HBV: Profil działań niepożądanych u pacjentów jednocześnie zakażonych HBV jest zbliżony do obserwowanego u pacjentów zakażonych HIV bez jednoczesnego zakażenia HBV. Jednakże, jak należało się spodziewać w tej populacji pacjentów, zwiększenie aktywności AspAT oraz AlAT występowało częściej niż w ogólnej populacji zakażonych HIV.

Zaostrzenia zapalenia wątroby po zaprzestaniu leczenia: U pacjentów jednocześnie zakażonych HIV i HBV, po przerwaniu leczenia mogą wystąpić zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Po podaniu do 1 200 mg emtrycytabiny występowały wyżej wymienione działania niepożądane (patrz punkt 4.8).

W przypadku przedawkowania należy obserwować, czy u pacjenta nie wystąpią objawów zatrucia, a w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie objawowe.

Do 30% dawki emtrycytabiny można usunąć za pomocą hemodializy. Nie wiadomo, czy emtrycytabina może zostać usunięta za pomocą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AF09.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Emtrycytabina jest syntetycznym nukleozydowym analogiem cytydyny o wybiórczym działaniu przeciwko HIV-1, HIV-2 oraz HBV.

Emtrycytabina ulega fosforylacji przez enzymy komórkowe tworząc 5'-trójfosforan emtrycytabiny, który hamuje kompetycyjnie odwrotną transkryptazę HIV-1, co skutkuje zakończeniem łańcucha DNA. Emtrycytabina jest słabym inhibitorem występujących u ssaków polimeraz DNA α , β oraz ϵ oraz mitochondrialnej polimerazy γ .

W warunkach *in vitro*, emtrycytabina nie działa cytotoksycznie na jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMK), ustalone linie komórek limfocytarnych i monocytarno-makrofagowych lub komórki, z których bezpośrednio tworzy się szpik kostny. Nie udowodniono działania toksycznego na mitochondria ani w warunkach *in vitro* ani *in vivo*.

Działanie przeciwwirusowe in vitro: Wartość stężenia emtrycytabiny hamującego w 50% namnażanie się HIV-1 pochodzących z izolatów laboratoryjnych i klinicznych (IC_{50}) mieściła się w zakresie 0,0013 do 0,5 $\mu\text{mol/l}$. W badaniach nad skojarzeniem emtrycytabiny z inhibitorami proteazy (PI) oraz z inhibitorami odwrotnej transkryptazy HIV o charakterze analogów nukleozydów, nukleotydów lub nienukleozydowych, obserwowano działanie addycyjne aż do synergicznego. Większość z tych kombinacji nie była badana u ludzi.

W badaniach aktywności przeciw laboratoryjnym szczepom HBV, wartość stężenia emtrycytabiny IC_{50} mieściła się w przedziale 0,01 do 0,04 $\mu\text{mol/l}$.

Oporność: Oporność HIV-1 na emtrycytabinę rozwija się w wyniku zmian w kodonie 184 powodujących zmianę metioniny na walinę (obserwowano również produkt zawierający izoleucynę) w odwrotnej transkryptazie HIV. Tę mutację HIV-1 obserwowano *in vitro* oraz u pacjentów zakażonych HIV-1.

Wirusy odporne na emtrycytabinę były krzyżowo odporne na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na inne nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) (zydowudynę, stawudynę, tenofowir, abakawir i dydanozynę), wszystkie nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI) oraz wszystkie PI. Wirusy odporne na zydowudynę, dydanozynę oraz NNRTI zachowały swoją wrażliwość na emtrycytabinę (IC_{50} =0,002 $\mu\text{mol/l}$ do 0,08 $\mu\text{mol/l}$).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazano, że emtrycytabina w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi, w tym z analogami nukleozydów, analogami nienukleozydowymi oraz PI, jest skuteczna w leczeniu zakażenia HIV u

pacjentów dotychczas nieleczonych oraz u uprzednio leczonych o ustabilizowanym poziomie zakażenia wirusem. Brak doświadczenia w stosowaniu emtrycytabiny u pacjentów, u których bieżący tryb leczenia jest nieskuteczny lub u których zawiodły różne schematy leczenia.

Podczas stosowania terapii przeciwretrowirusowej u dorosłych dotychczas nieleczonych, emtrycytabina znacznie przewyższała stawudynę, gdy oba produkty były przyjmowane w ciągu 48 tygodniowej terapii w skojarzeniu z dydanozyną oraz efawirenzem. Analiza fenotypowa nie wykazała znaczących zmian we wrażliwości na emtrycytabinę, o ile nie zaszła mutacja M184V/I.

U uprzednio leczonych pacjentów o ustabilizowanym poziomie zakażenia wirusem, emtrycytabina stosowana w skojarzeniu z NRTI (odpowiednio stawudyną lub zydowudyną) oraz inhibitorem proteazy (PI) lub NNRTI okazała się nie mniej skuteczna niż lamiwudyna, w ocenie odsetka uzyskanych odpowiedzi na leczenie (< 400 kopii/ml) w ciągu 48 tygodni (77% emtrycytabina, 82% lamiwudyna). Ponadto w drugim badaniu z udziałem uprzednio leczonych pacjentów poddawanych wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART) opartej na inhibitorach proteazy (PI), losowo przyporządkowano sposób leczenia i podawano emtrycytabinę jeden raz na dobę lub kontynuowano schemat PI-HAART. W 48. tygodniu leczenia w grupie leczonych emtrycytabiną wykazano równoważny odsetek pacjentów z HIV RNA < 400 kopii/ml (94% dla emtrycytabiny wobec 92%) i większy odsetek pacjentów z HIV RNA < 50 kopii/ml (95% dla emtrycytabiny wobec 87%) w porównaniu do grupy kontynuującej schemat PI-HAART.

Dzieci i młodzież

W przypadku niemowląt i dzieci w wieku powyżej 4 miesięcy, u większości pacjentów uzyskano lub utrzymano całkowitą supresję HIV-1 RNA w osoczu przez 48 tygodni (89% uzyskało ≤ 400 kopii/ml zaś 77% uzyskało ≤ 50 kopii/ml).

Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu emtrycytabiny u niemowląt w wieku poniżej 4 miesięcy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym emtrycytabina jest szybko i w znacznym stopniu wchłaniana, przy czym największe stężenia w osoczu występują w 1 do 2 godzin od przyjęcia dawki. U 20 badanych osób zakażonych HIV, otrzymujących 200 mg emtrycytabiny na dobę w postaci kapsułek twardych, maksymalne stężenia emtrycytabiny w osoczu w stanie stacjonarnym (C_{max}), stężenia pośrednie (C_{min}) oraz powierzchnia pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu z zachowaniem 24-godzinnych odstępów pomiędzy dawkami (AUC) wynosiły odpowiednio $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$, $0,09 \pm 0,07$ $\mu\text{g/ml}$ oraz $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Pośrednie stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnęły poziom około 4-krotnie przekraczający wartości IC_{90} dla aktywności przeciw-HIV *in vitro*.

Całkowitą biodostępność emtrycytabiny uwalnianej z kapsułek twardych Emtriva 200 mg szacuje się na 93%, zaś całkowitą biodostępność z roztworu doustnego Emtriva 10 mg/ml oszacowano na 75%.

W badaniach podstawowych z udziałem dzieci i młodzieży oraz w ostatecznych badaniach biorównoważności u dorosłych wykazano, że Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny wykazuje około 80% biodostępności produktu Emtriva 200 mg kapsułki twarde. Przyczyna tej różnicy nie jest znana. Ze względu na różnice w biodostępności, 240 mg emtrycytabiny podanej w postaci roztworu doustnego powinno spowodować, że stężenia w osoczu są zbliżone do stężeń występujących po podaniu jednej kapsułki twardej zawierającej 200 mg emtrycytabiny. Dlatego też dzieci o masie ciała przynajmniej 33 kg mogą przyjmować co dzień jedną kapsułkę twardą 200 mg lub też roztwór doustny, w maksymalnej dawce do 240 mg (24 ml), jeden raz na dobę.

Podawanie produktu Emtriva 200 mg kapsułki twarde z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu, a także podawanie produktu Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny z posiłkiem o małej lub dużej zawartości tłuszczu nie zakłóca ogólnoustrojowego narażenia ($\text{AUC}_{0-\infty}$) na emtrycytabinę, dlatego Emtriva

200 mg kapsułki twarde oraz Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* stopień wiązania się emtrycytabiny z białkami osocza ludzkiego wynosił < 4% i nie zależał od stężenia w zakresie 0,02-200 µg/ml. Średni współczynnik podziału pomiędzy osocze a krew wynosił około 1,0, zaś średni współczynnik podziału między płyn nasienny a osocze wynosił około 4,0.

Względna objętość dystrybucji po dożylnym podaniu emtrycytabiny wyniosła $1,4 \pm 0,3$ l/kg, co wskazuje na znaczną dystrybucję emtrycytabiny w organizmie zarówno w przestrzeni płynów wewnątrzkomórkowych, jak i zewnątrzkomórkowych.

Metabolizm

Metabolizm emtrycytabiny jest ograniczony. Biotransformacja emtrycytabiny obejmuje utlenianie reszty tiolowej do diastereomerów 3'-sulfotlenku (około 9% dawki) oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym, prowadzące do powstania 2'-O-glukuronidu (około 4% dawki).

Emtrycytabina *in vitro* nie hamuje metabolizmu leków, zachodzącego z udziałem następujących ludzkich izoenzymów CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 oraz 3A4.

Ponadto emtrycytabina nie hamuje transferazy urydyno-5'-difosfoglukuronylowej, enzymu warunkującego glukuronidację.

Eliminacja

Emtrycytabina jest wydalana głównie przez nerki; odzysk dawki jest całkowity: w moczu (około 86%) oraz kale (około 14%). Trzydzieści procent dawki emtrycytabiny zostało odzyskane z moczu w postaci trzech metabolitów. Ogólnoustrojowy klirens emtrycytabiny wynosił średnio 307 ml/min ($4,03$ ml/min/kg). Po podaniu doustnym okres półtrwania w fazie eliminacji emtrycytabiny wynosi około 10 godzin.

Liniiowość lub nieliniiowość

Przemiany farmakokinetyczne emtrycytabiny, po podaniu jednorazowym lub wielokrotnym, są w zakresie dawki 25-200 mg, proporcjonalne do dawki.

Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa: W badaniu klinicznym, wewnątrzkomórkowy okres półtrwania trójfosforanu emtrycytabiny w PBMC wynosił 39 godzin. Wewnątrzkomórkowe stężenia trójfosforanu zwiększały się wraz z dawką, lecz plateau osiągnięto po dawkach 200 mg lub większych.

Dorośli z niewydolnością nerek

Parametry farmakokinetyczne zostały określone po podaniu pojedynczej dawki 200 mg emtrycytabiny w postaci kapsułek twardych, 30 osobom niezakażonym HIV, o zróżnicowanym stopniu niewydolności nerek. Osoby pogrupowano według podstawowego klirensu kreatyniny (> 80 ml/min jako czynność prawidłowa; 50-80 ml/min jako lekka niewydolność nerek; 30-49 ml/min jako umiarkowana niewydolność nerek, < 30 ml/min jako ciężka niewydolność nerek, < 15 ml/min jako brak czynności nerek, konieczna hemodializa).

Ogólnoustrojowe narażenie na emtrycytabinę (średnie $\pm$ odchylenie standardowe) zwiększyła się $11,8 \pm 2,9$ µg·h/ml u osób z prawidłową czynnością nerek do odpowiednio $19,9 \pm 1,1$, $25,0 \pm 5,7$ oraz $34,0 \pm 2,1$ µg·h/ml u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek.

U pacjentów z ESRD poddawanych hemodializie, około 30% dawki emtrycytabiny było odzyskiwane w dializacie w ciągu 3-godzinnej dializy rozpoczętego w ciągu 1,5 godziny od podania emtrycytabiny (szybkość przepływu krwi rzędu 400 ml/min, zaś szybkość przepływu dializatu około 600 ml/min).

Niewydolność wątroby

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u osób niezakażonych HBV, o zróżnicowanym stopniu niewydolności wątroby. Farmakokinetyka emtrycytabiny u osób zakażonych HBV była na ogół zbliżona do występującej u osób zdrowych i osób zakażonych HIV.

Wiek

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

Płeć

Chociaż średnie wartości $C_{\max}$ oraz $C_{\min}$ były o około 20% większe, zaś średnia wartość AUC była o 16% większa u kobiet niż u mężczyzn, różnicy tej nie uznano za znaczącą klinicznie.

Pochodzenie etniczne

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce ze względu na pochodzenie etniczne.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka emtrycytabiny u niemowląt, dzieci i młodzieży (w wieku od 4 miesięcy do 18 lat) była na ogół zbliżona do obserwowanej u dorosłych.

Średnie wartości AUC u 77 osobowej grupy niemowląt, dzieci i młodzieży, przyjmującej 6 mg/kg mc. emtrycytabiny raz na dobę w postaci roztworu doustnego lub 200 mg emtrycytabiny raz na dobę w postaci kapsułek twardych, były zbliżone do średniej wartości AUC u 20 dorosłych otrzymujących kapsułki twarde 200 mg raz na dobę, wynoszącej 10,0 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$.

W badaniu otwartym, bez grupy porównawczej, uzyskano dane farmakokinetyczne u 20 noworodków, których matki były zakażone HIV. Noworodki te otrzymały dwa 4-dniowe cykle leczenia doustnym roztworem emtrycytabiny w okresie od pierwszego tygodnia życia do trzeciego miesiąca życia w dawce 3 mg/kg mc. raz na dobę. Dawka ta stanowi połowę dawki dopuszczanej dla niemowląt w wieku 4 miesięcy i starszych (6 mg/kg mc.). Obserwowany klirens całkowity w stanie stacjonarnym (CL/F) zwiększał się wraz z wiekiem przez okres 3 miesięcy, z równoczesnym zmniejszeniem wartości AUC. Narażenie na działanie emtrycytabiny występującej w osoczu (AUC) u niemowląt w wieku do 3 miesięcy, otrzymujących emtrycytabinę w dawce 3 mg/kg mc. raz na dobę, było podobne do narażenia obserwowanego u dorosłych zakażonych HIV oraz dzieci wieku 4 miesięcy i starszych, przyjmujących dawki 6 mg/kg mc. na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dotyczące emtrycytabiny dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dodatek smakowo-zapachowy Cotton Candy
Disodu edetynian
Kwas solny
Metylu parahydroksybenzoesan (E218)
Glikol propylenowy
Propylu parahydroksybenzoesan (E216)
Sodu wodorotlenek
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Żółcień pomarańczowa (E110)
Woda oczyszczona
Ksylitol (E967)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu: 45 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Po otwarciu: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z tereftalanu polietylenu (PET) o barwie bursztynowej zaopatrzona w zamknięcie zabezpieczające przed dostępem dzieci. Opakowanie zawiera również 30 ml miarkę dozującą skalowaną co 1,0 ml. Butelka zawiera 170 ml roztworu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Pacjentów należy pouczyć, że pozostałości roztworu, znajdujące się w butelce po 45 dniach od jej otwarcia, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/261/003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 października 2003

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Podmiot posiadający niniejsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi powiadomić Komisję Europejską o planach związanych z obrotem produktem leczniczym posiadającym pozwolenie na mocy tej decyzji.

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtriva 200 mg kapsułki twarde
emtrycytabina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg emtrycytabiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek twardych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/261/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Emtriva [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE PUDEŁKA BLISTRA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtriva 200 mg kapsułki twarde
emtrycytabina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg emtrycytabiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek twardych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/261/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Emtriva [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtriva 200 mg kapsułki twarde
emtrycytabina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gilead Sciences Ireland UC

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny
emtrycytabina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiera 10 mg emtrycytabiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera E110, E216, E218, sól i glikol propylenowy, dodatkowe informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

170 ml roztworu doustnego.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Po otwarciu: roztwór należy zużyć w ciągu 45 dni. Zaleca się zapisanie na opakowaniu daty wyjęcia z lodówki.

Otwarto dnia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Po otwarciu: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/261/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Emtriva [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC {numer}
SN {numer}
NN {numer}

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Emtriva 200 mg kapsułki twarde emtrycytabina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Emtriva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Emtriva
3. Jak przyjmować lek Emtriva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Emtriva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Emtriva i w jakim celu się go stosuje

Lek Emtriva stosuje się w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) u osób dorosłych, dzieci oraz niemowląt w wieku 4 miesięcy i starszych. Kapsułki twarde Emtriva 200 mg mogą być **stosowane wyłącznie u pacjentów o masie ciała wynoszącej przynajmniej 33 kg**. Dla osób mających trudności z połykaniem kapsułek twardych Emtriva dostępny jest roztwór doustny Emtriva.

Lek Emtriva zawiera substancję czynną *emtrycytabinę*. Ta substancja czynna jest lekiem *przeciwwretrowirusowym* stosowanym w leczeniu zakażenia HIV. Emtrycytabina jest *nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy* (NRTI), działającym poprzez zakłócanie normalnego działania enzymu (odwrotnej transkryptazy), mającego kluczowe znaczenie w procesie namnażania się HIV. Lek Emtriva może zmniejszać liczbę HIV we krwi (nasycenie wirusem). Może również pomagać w zwiększeniu liczby komórek T, zwanych komórkami CD4. W leczeniu zakażenia HIV lek Emtriva należy zawsze stosować razem z innymi lekami.

Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U osób przyjmujących lek Emtriva wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Emtriva

Kiedy nie przyjmować leku Emtriva

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na emtrycytabinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

→ Pacjent, którego to dotyczy, powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Należy powiadomić lekarza o przebytej chorobie nerek** lub gdy badania świadczą o problemach z nerkami. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz może zlecić przeprowadzenie badań krwi, aby ocenić czynność nerek i zalecić rzadsze zażywanie kapsułek lub przepisać roztwór doustny Emtriva. Również w trakcie leczenia lekarz może zlecić przeprowadzanie badań krwi, aby kontrolować czynność nerek.
- **Pacjenci w wieku powyżej 65 lat powinni skonsultować się z lekarzem.** Nie przeprowadzano badań nad lekiem Emtriva u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Osoby powyżej tego wieku, którym przepisano lek Emtriva będą pozostawać pod kontrolą lekarza.
- **Pacjenci, u których w przeszłości występowały schorzenia wątroby, w tym zapalenie wątroby, powinni skonsultować się z lekarzem.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, przyjmujący leki przeciwretrowirusowe, są narażeni na podwyższone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. W przypadku pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B lekarz ustali najbardziej odpowiedni schemat leczenia. U osób, u których w przeszłości występowały schorzenia wątroby lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B, lekarz może przeprowadzać badania krwi w celu uważnego kontrolowania czynności wątroby.
- **Należy chronić się przed zakażeniami.** U pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których dojdzie do innego zakażenia, po rozpoczęciu podawania leku Emtriva może rozwinąć się stan zapalny lub może nastąpić nasilenie się objawów zakażenia. Mogą to być objawy wzmocnienia układu odpornościowego organizmu, który zaczął zwalczać zakażenie. W razie zauważenia objawów stanu zapalnego lub zakażenia zaraz po rozpoczęciu przyjmowania leku Emtriva **należy niezwłocznie powiadomić lekarza.**

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

- **Schorzenia kości.** U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność i bóle stawów, (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli pacjent zauważy u siebie którykolwiek z tych objawów, powinien zwrócić się do lekarza.

Dzieci i młodzież

Leku Emtriva nie należy podawać niemowlętom w wieku poniżej 4 miesięcy.

Lek Emtriva a inne leki

Leku Emtriva nie powinny przyjmować osoby, które już przyjmują inne leki zawierające emtrycyabinę lub lamiwudynę, również stosowane w leczeniu zakażenia HIV, o ile nie zaleci tego lekarz.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie przerywać leczenia bez skontaktowania się z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Emtriva w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Jeśli pacjentka przyjmuje lek Emtriva, nie powinna karmić piersią, ponieważ substancja czynna tego leku przenika do mleka u ludzi.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna **jak najszybciej skonsultować się z lekarzem**.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Emtriva może wywoływać zawroty głowy. Jeżeli stosując lek Emtriva pacjent odczuwa zawroty głowy, **nie powinien prowadzić pojazdów**, nie powinien posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie powinien obsługiwać żadnych maszyn.

3. Jak przyjmować lek Emtriva

- **Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.** W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to:

- **Dorośli: jedna kapsułka twarda 200 mg codziennie z posiłkiem lub bez posiłku.** Kapsułkę twardą należy połknąć popijając szklanką wody.
- **Dzieci i młodzież w wieku do 18 lat** o masie ciała przynajmniej 33 kg oraz będące w stanie połykać kapsułki twarde: jedna kapsułka twarda 200 mg codziennie z posiłkiem lub bez posiłku.

Dla niemowląt w wieku powyżej 4 miesięcy, dzieci oraz pacjentów nie będących w stanie połykać kapsułek twardych i dla pacjentów mających problemy z nerkami dostępny jest lek Emtriva w postaci płynu (roztwór doustny). O trudnościach z połykaniem kapsułek należy powiedzieć lekarzowi.

- **Należy zawsze przyjmować dawkę zaleconą przez lekarza.** Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności leku oraz ograniczenie powstawania oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku, dopóki nie zaleci tego lekarz.
- **W przypadku występowania u pacjenta problemów z nerkami** lekarz może zalecić rzadsze przyjmowanie leku Emtriva.
- **Lek Emtriva przepisuje się w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.** Należy zapoznać się z ulotkami dla pacjenta odpowiednich leków przeciwretrowirusowych, aby poznać zasady ich stosowania.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Emtriva

W przypadku pomyłkowego przyjęcia zbyt wielu kapsułek twardych Emtriva należy skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą pudełko, aby móc pokazać przyjęty lek.

Pominięcie przyjęcia leku Emtriva

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Emtriva.

Jeżeli pominięto dawkę leku Emtriva i minęło mniej niż 12 godzin od normalnej pory przyjmowania dawki, należy przyjąć ją tak szybko jak jest to możliwe, a następnie przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

Jeżeli zbliża się już czas przyjęcia następnej dawki (pozostało mniej niż 12 godzin), nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki twardej.

Jeżeli występują wymioty

Jeżeli od przyjęcia leku Emtriva nie minęła godzina, należy przyjąć kolejną kapsułkę. Nie trzeba przyjmować kolejnej kapsułki, jeśli wymioty wystąpiły później niż po upływie godziny od przyjęcia leku Emtriva.

Przerwanie przyjmowania leku Emtriva

- **Nie należy przerywać stosowania leku Emtriva bez skonsultowania się z lekarzem.** Przerwanie przyjmowania leku Emtriva może prowadzić do osłabienia skuteczności zaleconej przez lekarza terapii przeciw HIV. Zanim przerwie się leczenie należy skonsultować się z lekarzem, zwłaszcza w przypadku pojawienia się jakichkolwiek działań niepożądanych lub wystąpienia innej choroby. Przed ponownym rozpoczęciem zażywania kapsułek Emtriva należy ponownie skontaktować się z lekarzem.
- Jest szczególnie ważne, aby **pacjenci zakażeni HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B** nie przerywali przyjmowania leku Emtriva bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. U niektórych pacjentów po odstawieniu leku Emtriva wyniki badań krwi lub objawy wskazywały na zaostrzenie zapalenia wątroby. Przez kilka miesięcy po zaprzestaniu przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badań krwi. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ u niektórych pacjentów może to prowadzić do zaostrzenia zapalenia wątroby.

Należy natychmiast powiadomić lekarza o wszystkich nowych lub niezwykłych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które łączą się z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy powiadomić lekarza o wystąpieniu któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

Najczęstsze działania niepożądane

Następujące działania niepożądane są **bardzo częste** (mogą wystąpić u co najmniej 10 na 100 pacjentów):

- ból głowy, biegunka, nudności
- bóle mięśni i osłabienie mięśniowe (gdy aktywność kinazy kreatynowej we krwi jest zwiększona)

Inne możliwe działania niepożądane

Następujące działania niepożądane są **częste** (mogą wystąpić u nie więcej niż 10 na 100 pacjentów):

- zawroty głowy, uczucie osłabienia, trudności z zasypianiem, niezwykle sny
- wymioty, problemy z trawieniem prowadzące do złego samopoczucia po jedzeniu, ból brzucha
- wysypki (w tym czerwone kropki lub plamki czasami z powstawaniem pęcherzyków i obrzękiem skóry), które mogą być reakcją uczuleniową, świąd, zmiany zabarwienia skóry, w tym plamiste ściemnienie skóry
- ból

Badania mogą również wykazać:

- zmniejszoną liczbę białych krwinek (zmniejszenie liczby białych krwinek może być przyczyną zwiększonej podatności na zakażenia)
- zwiększone stężenie triglicerydów (kwasów tłuszczowych), żółci lub cukru we krwi
- zaburzenia czynności wątroby i trzustki

Następujące działania niepożądane są **niezbyt częste** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- niedokrwistość (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek)
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła

Inne możliwe działania niepożądane

U dzieci otrzymujących emtrycytabinę, bardzo często występowały również **zmiany zabarwienia skóry**, w tym plamiste ściemnienie skóry, oraz często **niedokrwistość** (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek). W przypadku zmniejszenia wytwarzania czerwonych krwinek u dziecka mogą występować objawy zmęczenia lub zadyszka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Emtriva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce, blistrze i pudełku po {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Emtriva

- **Substancją czynną leku jest emtrycytabina.** Każda kapsułka twarda Emtriva zawiera 200 mg emtrycytabiny.

- **Pozostałe składniki to:**

Zawartość kapsułki: celuloza mikrokrystaliczna (E460), krospowidon, magnezu stearynian (E572), powidon (E1201)

Otoczka kapsułki: żelatyna, indygotyna (E132), tytanu dwutlenek (E171)

Tusz drukarski zawierający: żelaza tlenek czarny (E172), szelak (E904)

Jak wygląda lek Emtriva i co zawiera opakowanie

Kapsułki twarde Emtriva mają biały nieprzezroczysty korpus z jasnoniebieskim nieprzezroczystym wieczkiem. Na wieczku każdej kapsułki znajduje się czarny nadruk „200 mg”, zaś na korpusie „GILEAD” oraz logo firmy Gilead. Lek Emtriva jest dostarczany w butelkach lub blistrach zawierających 30 kapsułek.

Lek Emtriva dostępny jest również w postaci roztworu doustnego do stosowania u dzieci oraz niemowląt w wieku 4 miesięcy i starszych, pacjentów mających trudności z połykaniem oraz pacjentów mających problemy z nerkami. Roztwór doustny Emtriva 10 mg/ml ma osobną ulotkę dla pacjenta.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: .

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Emtriva 10 mg/ml roztwór doustny emtrycytabina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Emtriva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Emtriva
3. Jak przyjmować lek Emtriva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Emtriva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Emtriva i w jakim celu się go stosuje

Lek Emtriva stosuje się w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) u osób dorosłych, dzieci oraz niemowląt w wieku 4 miesięcy i starszych. Roztwór doustny Emtriva jest przeznaczony szczególnie dla osób mających trudności z połykaniem kapsułek twardych Emtriva.

Lek Emtriva zawiera substancję czynną *emtrycytabinę*. Ta substancja czynna jest lekiem *przeciwwirusem* stosowanym w leczeniu zakażenia HIV. Emtrycytabina jest *nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy* (NRTI), działającym poprzez zakłócanie normalnego działania enzymu (odwrotnej transkryptazy), mającego kluczowe znaczenie w procesie namnażania się HIV. Lek Emtriva może zmniejszać liczbę HIV we krwi (nasycenie wirusem). Może również pomagać w zwiększeniu liczby komórek T, zwanych komórkami CD4. W leczeniu zakażenia HIV lek Emtriva należy zawsze stosować razem z innymi lekami.

Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U osób przyjmujących lek Emtriva wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby mające związek z zakażeniem HIV.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Emtriva

Kiedy nie przyjmować leku Emtriva

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na emtrycytabinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

➔ **Pacjent, którego to dotyczy, powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Należy powiadomić lekarza o przebytej chorobie nerek** lub gdy badania świadczą o problemach z nerkami. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz może zlecić przeprowadzenie badań krwi, aby ocenić czynność nerek i zalecić zażywanie mniejszej dawki roztworu doustnego lub

przepisać kapsułki twarde Emtriva. Również w trakcie leczenia lekarz może zlecić przeprowadzanie badań krwi, aby kontrolować czynność nerek.

- **Pacjenci w wieku powyżej 65 lat powinni skonsultować się z lekarzem.** Nie przeprowadzano badań nad lekiem Emtriva u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Osoby powyżej tego wieku, którym przepisano lek Emtriva będą pozostawać pod kontrolą lekarza.
- **Pacjenci, u których w przeszłości występowały schorzenia wątroby, w tym zapalenie wątroby, powinni skonsultować się z lekarzem.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, przyjmujący leki przeciwretrowirusowe, są narażeni na podwyższone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. W przypadku pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B lekarz ustali najbardziej odpowiedni schemat leczenia. U osób, u których w przeszłości występowały schorzenia wątroby lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B, lekarz może przeprowadzać badania krwi w celu uważnego kontrolowania czynności wątroby.
- **Należy chronić się przed zakażeniami.** U pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których dojdzie do innego zakażenia, po rozpoczęciu podawania leku Emtriva może rozwinąć się stan zapalny lub może nastąpić nasilenie się objawów zakażenia. Mogą to być objawy wzmocnienia układu odpornościowego organizmu, który zaczął zwalczać zakażenie. W razie zauważenia objawów stanu zapalnego lub zakażenia zaraz po rozpoczęciu przyjmowania leku Emtriva **należy niezwłocznie powiadomić lekarza.**

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

- **Schorzenia kości.** U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność i bóle stawów, (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli pacjent zauważy u siebie którykolwiek z tych objawów, powinien zwrócić się do lekarza.

Dzieci i młodzież

Leku Emtriva nie należy podawać niemowlętom w wieku poniżej 4 miesięcy.

Lek Emtriva a inne leki

Leku Emtriva nie powinny przyjmować osoby, które już przyjmują inne leki zawierające emtrycyabinę lub lamiwudynę, również stosowane w leczeniu zakażenia HIV, o ile nie zaleci tego lekarz.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie przerywać leczenia bez skontaktowania się z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Emtriva w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyści z ochrony przed zakażeniem HIV przeważają ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Jeśli pacjentka przyjmuje lek Emtriva, nie powinna karmić piersią, ponieważ substancja czynna tego leku przenika do mleka u ludzi.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna **jak najszybciej skonsultować się z lekarzem**.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Emtriva może wywoływać zawroty głowy. Jeżeli stosując lek Emtriva pacjent odczuwa zawroty głowy, **nie powinien prowadzić pojazdów**, nie powinien posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie powinien obsługiwać żadnych maszyn.

Roztwór doustny Emtriva zawiera:

Żółcień pomarańczowa (E110) może powodować reakcje uczuleniowe. Metylu parahydroksybenzoesan (E218) oraz propylu parahydroksybenzoesan (E216) mogą powodować reakcje uczuleniowe (możliwe reakcje typu późnego). Lek zawiera 38 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) na dawkę 24 ml. Odpowiada to 1,8% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Lek ten zawiera również 480 mg glikolu propylenowego w 24 ml (maksymalna pojedyncza dawka), co odpowiada maksymalnej dawce 12 mg/kg mc./dobę.

3. Jak przyjmować lek Emtriva

- **Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.** W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to:

- **Dorośli:** Lekarz zaleci właściwą ilość roztworu doustnego Emtriva, którą należy przyjmować. Roztwór doustny Emtriva można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.
- **Niemowlęta, dzieci oraz młodzież o masie ciała 40 kg lub mniejszej:** dawka roztworu doustnego Emtriva 10 mg/ml została wyliczona w oparciu o masę ciała pacjenta. W poniższej tabeli podano przykładowe wielkości masy ciała oraz odpowiadające im dawki, a także objętości roztworu doustnego, które należy przyjmować codziennie:

Masa ciała (kg)	Na dobę	
	Dawka emtrycytabiny (mg)	Ile 10 mg/ml roztworu należy zażyć (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

Należy opanować umiejętność odmierzania i podawania właściwej ilości roztworu doustnego w zależności od masy ciała osoby leczonej. W celu odmierzenia właściwej dawki należy stosować znajdującą się w pudełku miarkę dozującą. Na miarce dozującej zaznaczone są kreski, z których każda odpowiada objętości 1 ml roztworu.

W przypadku wątpliwości dotyczących ilości leku Emtriva, jaką należy przyjąć, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- **Należy zawsze przyjmować dawkę zaleconą przez lekarza.** Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności leku oraz ograniczenie powstawania oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku, dopóki nie zaleci tego lekarz.
- **W przypadku występowania u pacjenta problemów z nerkami** lekarz może zalecić rzadsze przyjmowanie leku Emtriva.
- **Lek Emtriva przepisuje się w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.** Należy zapoznać się z ulotkami dla pacjenta odpowiednich leków przeciwretrowirusowych, aby poznać zasady ich stosowania.

Lek Emtriva dostępny jest również w postaci kapsułek twardych. Są one przeznaczone wyłącznie dla pacjentów o masie ciała przynajmniej 33 kg i będących w stanie połykać kapsułki twarde. Stężenie we krwi uzyskane po przyjęciu jednej kapsułki twardej Emtriva 200 mg jest zbliżone do stężenia uzyskiwanego przez przyjęcie 24 ml roztworu doustnego. Jeżeli pacjent chciałby zmienić stosowaną postać leku - roztwór doustny - na kapsułki twarde Emtriva, powinien uzgodnić to z lekarzem.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Emtriva

W przypadku pomyłkowego zażycia zbyt dużej ilości roztworu doustnego Emtriva należy skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z roztworem doustnym, aby móc pokazać przyjęty lek.

Pominięcie przyjęcia leku Emtriva

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Emtriva.

Jeżeli pominięto dawkę leku Emtriva i minęło mniej niż 12 godzin od normalnej pory przyjmowania dawki, należy przyjąć ją tak szybko jak jest to możliwe, a następnie przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

Jeżeli zbliża się już czas przyjęcia następnej dawki (pozostało mniej niż 12 godzin), nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeżeli występują wymioty

Jeżeli od przyjęcia leku Emtriva nie minęła godzina, należy przyjąć kolejną dawkę. Nie trzeba przyjmować kolejnej dawki, jeśli wymioty wystąpiły później niż po upływie godziny od przyjęcia leku Emtriva.

Przerwanie przyjmowania leku Emtriva

- **Nie należy przerywać stosowania leku Emtriva bez skonsultowania się z lekarzem.** Przerwanie przyjmowania leku Emtriva może prowadzić do osłabienia skuteczności zalecanej przez lekarza terapii przeciw HIV. Zanim przerwie się leczenie należy skonsultować się z lekarzem, zwłaszcza w przypadku pojawienia się jakichkolwiek działań niepożądanych lub wystąpienia innej choroby. Przed ponownym rozpoczęciem zażywania roztworu doustnego Emtriva należy ponownie skontaktować się z lekarzem.
- Jest szczególnie ważne, aby **pacjenci zakażeni HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B** nie przerywali przyjmowania leku Emtriva bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. U niektórych pacjentów po odstawieniu leku Emtriva wyniki badań krwi lub objawy wskazywały na zaostrzenie zapalenia wątroby. Przez kilka miesięcy po zaprzestaniu przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badań krwi. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania leczenia, ponieważ u niektórych pacjentów może to prowadzić do zaostrzenia zapalenia wątroby.

Należy natychmiast powiadomić lekarza o wszystkich nowych lub niezwykłych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które łączą się z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy powiadomić lekarza o wystąpieniu któregośkolwiek z następujących działań niepożądanych:

Najczęstsze działania niepożądane

Następujące działania niepożądane są **bardzo częste** (mogą wystąpić u co najmniej 10 na 100 pacjentów):

- ból głowy, biegunka, nudności
- bóle mięśni i osłabienie mięśniowe (gdy aktywność kinazy kreatynowej we krwi jest zwiększona)

Inne możliwe działania niepożądane

Następujące działania niepożądane są **częste** (mogą wystąpić u nie więcej niż 10 na 100 pacjentów):

- zawroty głowy, uczucie osłabienia, trudności z zasypianiem, niezwykle sny
- wymioty, problemy z trawieniem prowadzące do złego samopoczucia po jedzeniu, ból brzucha

- wysypki (w tym czerwone kropki lub plamki czasami z powstawaniem pęcherzyków i obrzękiem skóry), które mogą być reakcją uczuleniową, świąd, zmiany zabarwienia skóry, w tym plamiste ściemnienie skóry
- ból

Badania mogą również wykazać:

- zmniejszoną liczbę białych krwinek (zmniejszenie liczby białych krwinek może być przyczyną zwiększonej podatności na zakażenia)
- zwiększone stężenie triglicerydów (kwasów tłuszczowych), żółci lub cukru we krwi
- zaburzenia czynności wątroby i trzustki

Następujące działania niepożądane są **nierzbyt częste** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- niedokrwistość (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek)
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła

Inne możliwe działania niepożądane

U dzieci otrzymujących emtrycytabinę, bardzo często występowały również **zmiany zabarwienia skóry**, w tym plamiste ściemnienie skóry, oraz często **niedokrwistość** (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek). W przypadku zmniejszenia wytwarzania czerwonych krwinek u dziecka mogą występować objawy zmęczenia lub zadyszka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Emtriva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po {Termin ważności}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przed otwarciem przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Po otwarciu butelki nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Zawartość butelki należy zużyć w ciągu 45 dni od otwarcia. Zaleca się zapisanie na opakowaniu daty wyjęcia z lodówki.

Jeżeli po upływie 45 dni w butelce pozostaną resztki roztworu, należy je usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami lub zwrócić do apteki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Emtriva

- **Substancją czynną leku jest emtrycytabina.** Jeden ml roztworu doustnego Emtriva zawiera 10 mg emtrycytabiny (10 mg/ml).

- **Pozostałe składniki to:** dodatek smakowo-zapachowy Cotton Candy, disodu edetynian, kwas solny, metylu parahydroksybenzoesan (E218), glikol propylenowy, propylu parahydroksybenzoesan (E216), sodu wodorotlenek, sodu diwodorofosforan jednowodny, żółcień pomarańczowa (E110), woda oczyszczona, ksylitol (E967).

Jak wygląda lek Emtriva i co zawiera opakowanie

Roztwór doustny Emtriva to przejrzysty płyn o barwie pomarańczowej do ciemnopomarańczowej dostarczany w butelkach po 170 ml wraz z miarką dozującą.

Lek Emtriva dostępny jest również w postaci kapsułek twardych. Są one przeznaczone wyłącznie dla pacjentów o masie ciała przynajmniej 33 kg i będących w stanie połykać kapsułki twarde. Kapsułki twarde Emtriva 200 mg mają osobną ulotkę dla pacjenta.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: .

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.