

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emtriva 200 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține emtricitabină 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Fiecare capsulă, cu dimensiunile de 19,4 mm x 6,9 mm, are un corp opac, alb și un cap opac, albastru deschis. Fiecare capsulă are inscripționat cu cerneală neagră „200 mg” pe cap și „GILEAD” și [logo-ul Gilead] pe corp.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Emtriva este indicată în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în tratamentul adulților și copiilor cu vârsta de 4 luni și peste, infectați cu virusul imunodeficienței umane – tip 1 (HIV-1).

Această indicație se bazează pe studii efectuate la pacienți netratați anterior și la pacienți tratați anterior, la care s-a obținut un control virusologic stabil. Nu există experiență privind utilizarea de Emtriva la pacienții la care regimul terapeutic curent eșuează sau la care au eșuat multiple regimuri terapeutice anterioare (vezi pct. 5.1).

La deciderea unui nou regim terapeutic pentru pacienții la care a eșuat un tratament antiretroviral anterior, se recomandă evaluarea atentă a profilului mutațiilor asociate cu diferite medicamente, precum și a istoricului tratamentelor urmate de fiecare pacient. Dacă este posibilă, testarea rezistenței poate fi utilă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea infecției cu HIV.

Doze

Capsulele de Emtriva 200 mg pot fi administrate cu sau fără alimente.

Adulți: Doza recomandată de Emtriva este de o capsulă de 200 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Dacă un pacient omite o doză de Emtriva și trec mai puțin de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul trebuie să ia Emtriva cât mai curând posibil, cu sau fără alimente și apoi să revină la schema de administrare normală. Dacă un pacient omite o doză de Emtriva și trec mai mult de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată și este aproape momentul la care trebuie să ia următoarea doză, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă și trebuie numai să respecte schema de administrare obișnuită.

Dacă pacientul prezintă vărsături în interval de o oră de la administrarea Emtriva, trebuie să ia o altă doză. Dacă pacientul prezintă vărsături la mai mult de o oră de la administrarea Emtriva, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârsta peste 65 ani. Cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozei zilnice recomandate la adulți, dacă nu se poate evidenția existența insuficienței renale.

Insuficiență renală: Emtricitabina este eliminată prin excreție renală, iar expunerea la emtricitabină a fost semnificativ crescută la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Ajustarea dozei sau a intervalului dintre doze este necesară la toți pacienții cu un clearance al creatininei < 30 ml/min (vezi pct. 4.4).

Tabelul 1 de mai jos prezintă recomandări privind ajustarea intervalului dintre doze, pentru capsulele de 200 mg, în funcție de gradul insuficienței renale. Siguranța și eficacitatea ajustării intervalului dintre doze o dată la 72 sau 96 de ore la pacienții cu clearance al creatininei < 30 ml/min nu au fost evaluate clinic. De aceea, răspunsul clinic la tratament și funcția renală trebuie monitorizate cu atenție la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

De asemenea, pacienții cu insuficiență renală pot urma un tratament cu Emtriva 10 mg/ml soluție orală, pentru a asigura o doză zilnică redusă de emtricitabină. Vă rugăm să citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Emtriva 10 mg/ml soluție orală.

Tabelul 1: Recomandări privind intervalul dintre doze, pentru capsulele de 200 mg, ajustat în funcție de clearance-ul creatininei

	Clearance-ul creatininei (ml/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (funcțional anefric, necesitând intermitent hemodializă)*
Intervalul recomandat dintre doze pentru capsulele de 200 mg	O capsulă de 200 mg la fiecare 24 ore	O capsulă de 200 mg la fiecare 72 ore	O capsulă de 200 mg la fiecare 96 ore

* Presupune o ședință de hemodializă de 3 ore, de trei ori pe săptămână, cu începere la cel puțin 12 ore după administrarea ultimei doze de emtricitabină.

Pacienții cu insuficiență renală în stadiu final (IRSF) tratați prin alte forme de dializă, de exemplu dializă peritoneală ambulatorie, nu au fost studiați; de aceea, nu se pot face recomandări privind regimul de dozaj.

Insuficiență hepatică: Nu sunt disponibile date care să permită efectuarea unor recomandări privind regimul de dozaj la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, considerând rata minimă de metabolizare a emtricitabinei și calea renală de eliminare, este puțin probabil să fie necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

În cazul întreruperii tratamentului cu Emtriva, pacienții infectați concomitent cu HIV și virusul hepatitic B (VHB) trebuie monitorizați cu atenție, pentru a detecta apariția exacerbării hepatitei (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți: Doza recomandată de Emtriva pentru copii cu vârsta de 4 luni și peste și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu greutate de cel puțin 33 kg, care pot înghiți capsule, este de o capsulă de 200 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Nu sunt disponibile date privind eficacitatea emtricitabinei la sugarii cu vârsta sub 4 luni. Sunt disponibile doar date foarte limitate privind siguranța emtricitabinei la acești sugari. De aceea, nu se recomandă utilizarea de Emtriva la sugarii cu vârsta sub 4 luni (pentru datele farmacocinetice la această grupă de vârstă, vezi pct. 5.2).

Nu sunt disponibile date care să permită efectuarea unor recomandări privind regimul de dozaj la copiii și adolescenții cu insuficiență renală.

Mod de administrare

Capsulele de Emtriva 200 mg trebuie administrate o dată pe zi, oral, cu sau fără alimente.

Emtriva este disponibilă și sub formă de soluție orală 10 mg/ml pentru utilizare la sugari cu vârsta de 4 luni și peste, la copii, pacienți care nu pot înghiți capsule, precum și la pacienți cu insuficiență renală. Vă rugăm să citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Emtriva 10 mg/ml soluție orală. Datorită diferenței de biodisponibilitate a emtricitabinei între cele două forme farmaceutice, capsule și soluție orală, administrarea a 240 mg emtricitabină sub formă de soluție orală ar trebui să ducă la obținerea unor concentrații plasmatice similare celor observate după administrarea unei capsule de 200 mg emtricitabină (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Emtricitabina nu este recomandată ca monoterapie pentru tratarea infecției cu HIV. Trebuie utilizată în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. Vă rugăm să citiți și Rezumatele Caracteristicilor Produsului pentru celelalte medicamente antiretrovirale utilizate în asocierea terapeutică.

Administrare concomitentă cu alte medicamente

Emtriva nu trebuie administrată concomitent cu niciun alt medicament care conține emtricitabină sau cu medicamente care conțin lamivudină.

Infecții oportuniste

Pacienții care primesc emtricitabină sau urmează alte tratamente antiretrovirale pot continua să dezvolte infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV și de aceea trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a medicilor cu experiență în tratarea pacienților cu afecțiuni asociate infecției cu HIV.

Funcția renală

Emtricitabina este eliminată în principal prin rinichi, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. Expunerea la emtricitabină poate fi crescută în mod semnificativ la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), care primesc doze zilnice de emtricitabină de 200 mg, sub formă de capsule, sau de 240 mg, sub formă de soluție orală. În consecință, este necesară fie ajustarea intervalului dintre doze (pentru Emtriva 200 mg capsule), fie reducerea dozei zilnice de emtricitabină (pentru Emtriva 10 mg/ml soluție orală) la toți pacienții cu un clearance al creatininei < 30 ml/min. Siguranța și eficacitatea recomandărilor privind ajustarea intervalului dintre doze, menționate la pct. 4.2, se bazează pe datele și modelele farmacocinetice obținute în cazul administrării unei doze unice și nu au fost evaluate clinic. De aceea, răspunsul clinic la tratament și funcția renală trebuie monitorizate cu atenție la pacienții tratați cu emtricitabină, în cazul în care dozele se administrează la intervale prelungite (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Se impune prudență în cazul administrării emtricitabinei concomitent cu alte medicamente care sunt eliminate prin secreție tubulară activă, deoarece administrarea concomitentă poate duce la creșterea concentrațiilor serice fie ale emtricitabinei, fie ale medicamentului administrat concomitent, datorită competiției pentru aceeași cale de eliminare (vezi pct. 4.5).

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatice și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect

ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutatei corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Funcția hepatică

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat (TARC) și trebuie monitorizați conform practicii standard. Pacienții cu hepatită B sau C cronică ce urmează un TARC prezintă un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse severe la nivel hepatic, potențial letale. În cazul administrării concomitente a unui tratament antiviral pentru hepatita B sau C, citiți și Rezumatele Caracteristicilor Produsului pentru medicamentele respective.

Dacă există dovezi de exacerbare a afecțiunii hepatice la acești pacienți, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Pacienții infectați concomitent cu VHB

Emtricitabina este activă *in vitro* față de VHB. Cu toate acestea, sunt disponibile date limitate cu privire la eficacitatea și siguranța emtricitabinei (o capsulă de 200 mg administrată o dată pe zi), la pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB. Utilizarea emtricitabinei la pacienții care au o infecție cronică cu VHB induce un profil al mutațiilor apărute în motivul YMDD similar celui observat în cazul tratamentului cu lamivudină. Mutația YMDD conferă rezistență atât la emtricitabină, cât și la lamivudină.

Pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB trebuie monitorizați cu atenție, atât clinic, cât și prin analize de laborator, timp de cel puțin câteva luni după întreruperea tratamentului cu emtricitabină, pentru a evidenția eventualele exacerbări ale hepatitei. Astfel de exacerbări au fost observate după întreruperea tratamentului cu emtricitabină, la pacienții infectați cu VHB fără infecție concomitentă cu HIV, și au fost detectate în primul rând pe baza valorilor crescute ale alanin aminotransferazei serice (ALT), instalate odată cu reparația ADN-ului VHB. La unii dintre acești pacienți, reactivarea VHB a fost asociată unor afecțiuni hepatice severe, inclusiv decompensare și insuficiență hepatică. Nu există dovezi suficiente pentru a stabili dacă reluarea tratamentului cu emtricitabină modifică evoluția exacerbărilor hepatitei în perioada post-terapeutică. Nu se recomandă întreruperea tratamentului la pacienții cu boală hepatică avansată sau ciroză, deoarece exacerbările hepatitei după oprirea tratamentului pot determina decompensare hepatică.

Disfuncția mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste constatări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă constatări clinice severe de etiologie necunoscută, în special constatări neurologice. Aceste constatări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul instituirii TARC, poate apărea o reacție inflamatorie la patogenii oportuniști asimptomatici sau reziduali, care poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemplele relevante includ retinita determinată de citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgie, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Vârstnici

Emtriva nu a fost studiată la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Din cauza probabilității crescute ca funcția renală să fie diminuată la pacienții vârstnici, se impune precauție în cazul administrării Emtriva la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

În plus față de reacțiile adverse apărute la adulți, în studiile clinice la copii și adolescenți infectați cu HIV, anemia și modificări ale pigmentării tegumentelor au apărut mai frecvent (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

In vitro, emtricitabina nu a inhibat metabolismul mediat de următoarele izoforme ale citocromului P450 uman: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4. Emtricitabina nu a inhibat enzima responsabilă de glucuronoconjugare. Pe baza rezultatelor acestor experimente *in vitro* și cunoscând căile de eliminare ale emtricitabinei, posibilitatea unor interacțiuni mediate de citocromul P450 între emtricitabină și alte medicamente este scăzută.

Nu există interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic la administrarea concomitentă de emtricitabină și indinavir, zidovudină, stavudină, famciclovir sau fumarat de tenofovir disoproxil.

Emtricitabina este excretată în principal prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. Cu excepția famciclovirului și a fumaratului de tenofovir disoproxil, nu a fost evaluat încă efectul administrării concomitente a emtricitabinei cu medicamente excretate pe cale renală sau alte medicamente despre care se știe că afectează funcția renală. Administrarea emtricitabinei concomitent cu medicamente care sunt eliminate prin secreție tubulară activă poate duce la o creștere a concentrațiilor serice fie ale emtricitabinei, fie ale medicamentului administrat concomitent, datorită competiției pentru calea de eliminare.

Până în prezent, nu există experiență clinică privind administrarea emtricitabinei concomitent cu analogii citidinicici. De aceea, utilizarea emtricitabinei în asociere cu lamivudina, în tratamentul infecției cu HIV, nu poate fi recomandată în momentul de față.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Conform unui număr moderat de date (între 300 și 1000 sarcini expuse) privind femeile gravide nu au indicat malformații sau efecte toxice fetale/neonatale asociate cu administrarea de emtricitabină. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Se poate avea în vedere utilizarea emtricitabinei în timpul sarcinii, dacă este necesar.

Alăptarea

S-a demonstrat că emtricitabina se excretă în laptele uman. Există informații insuficiente cu privire la efectele emtricitabinei asupra nou-născuților/sugarilor. Ca urmare, Emtriva nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om cu privire la efectul emtricitabinei. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare ale emtricitabinei asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, pacienții trebuie informați că s-a observat apariția amețelilor în timpul tratamentului cu emtricitabină.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

În studiile clinice la adulți infectați cu HIV, reacțiile adverse la emtricitabină care au apărut cel mai frecvent au fost diaree (14,0%), cefalee (10,2%), valori crescute ale creatinazei (10,2%) și greață (10,0%). În plus față de reacțiile adverse raportate la adulți, în studiile clinice la copii și adolescenți infectați cu HIV, anemia (9,5%) și modificări ale pigmentării tegumentelor (31,8%) au apărut mai frecvent.

Întreruperea tratamentului cu Emtriva la pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB poate fi asociată cu exacerbări acute severe ale hepatitei (vezi pct. 4.4).

Sumarul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse

Evaluarea reacțiilor adverse din datele studiilor clinice se bazează pe experiența a trei studii la adulți (n = 1479) și trei studii la copii și adolescenți (n = 169). În studiile la adulți, la 1039 pacienți netratați anterior și 440 pacienți tratați anterior s-a administrat emtricitabină (n = 814) sau un medicament comparator (n = 665), timp de 48 săptămâni, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

La adulți, reacțiile adverse considerate (cel puțin posibil) a fi asociate tratamentului, pe baza experienței din studiile clinice și ulterioare punerii pe piață a medicamentului, sunt prezentate în Tabelul 2 de mai jos, clasificate în funcție de organele, aparatele și sistemele afectate și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) sau mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Tabelul 2: Sumarul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse asociate cu emtricitabina, pe baza experienței din studiile clinice și ulterioare punerii pe piață a medicamentului

Frecvență	Emtricitabină
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	
Frecvente:	neutropenie
Mai puțin frecvente:	anemie ²
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	
Frecvente:	reacții alergice
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	
Frecvente:	hipertrigliceridemie, hiperglicemie
<i>Tulburări psihice:</i>	
Frecvente:	insomnie, vise anormale

Frecvență	Emtricitabină
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	
Foarte frecvente:	cefalee
Frecvente:	amețeli
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	
Foarte frecvente:	diaree, greață
Frecvente:	valori crescute ale amilazei, inclusiv ale amilazei pancreatice, valori crescute ale lipazei serice, vărsături, dureri abdominale, dispepsie
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	
Frecvente:	valori crescute ale aspartat aminotransferazei serice (AST) și/sau valori crescute ale ALT serice, hiperbilirubinemie
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Frecvente:	erupții veziculo-buloase, erupții pustuloase, erupții maculo-papulare, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie, modificări ale pigmentării tegumentelor (hiperpigmentare) ^{1,2}
Mai puțin frecvente:	angioedem ³
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	
Foarte frecvente:	valori crescute ale creatinkinazei
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	
Frecvente:	dureri, astenie

¹ Vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate, pentru mai multe detalii.

² La copiii și adolescenții tratați cu emtricitabină (vezi pct. 4.8, Copii și adolescenți) a fost raportată frecvent anemia, iar modificările pigmentare tegumentare (hiperpigmentare) au fost foarte frecvente.

³ Această reacție adversă raportată în timpul supravegherii ulterioare punerii pe piață a medicamentului, nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate, la adulți sau în studiile clinice cu emtricitabină la copiii și adolescenții cu HIV. Categoria de frecvență „mai puțin frecvente” a fost estimată printr-un calcul statistic, pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat emtricitabină în aceste studii clinice (n = 1563).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Modificările pigmentare tegumentare (hiperpigmentarea): Modificarea pigmentară tegumentară, manifestată prin hiperpigmentare, în special la nivelul palmelor și/sau tălpilor, a fost în general ușoară, asimptomatică și cu semnificație clinică redusă. Mecanismul de apariție este necunoscut.

Parametri metabolici: În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmaticice și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Sindromul reactivării imune: La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul inițierii TARC, poate să apară o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză: Au fost raportate cazuri de osteonecroză, în special la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere prelungită la TARC. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Evaluarea reacțiilor adverse la copii și adolescenți din datele studiilor clinice se bazează pe experiența a trei studii la copii și adolescenți (n = 169), în care pacienți infectați cu HIV netratați (n = 123) și tratați anterior (n = 46), cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 18 ani, au fost tratați cu emtricitabină în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

În plus față de reacțiile adverse raportate la adulți (vezi pct. 4.8, Sumarul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse), la copii și adolescenți s-au observat mai frecvent următoarele reacții adverse: anemia a fost frecventă (9,5%), iar modificarea pigmentară tegumentară (hiperpigmentare) a fost foarte frecventă (31,8%) la copii și adolescenți.

Alt(e) grup(e) special(e) de pacienți

Vârstnici: Emtriva nu a fost studiată la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Din cauza probabilității crescute ca funcția renală să fie diminuată la pacienții vârstnici, se impune precauție în cazul administrării Emtriva la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu insuficiență renală: Emtricitabina este eliminată prin excreție renală, iar expunerea la emtricitabină a fost semnificativ crescută la pacienții cu insuficiență renală. Ajustarea dozei sau a intervalului dintre doze se impune la toți pacienții cu un clearance al creatininei < 30 ml/min (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

Pacienți infectați concomitent cu HIV/VHB: Profilul reacțiilor adverse la pacienții infectați concomitent cu VHB este similar cu cel observat la pacienții infectați cu HIV, care nu sunt infectați concomitent cu VHB. Cu toate acestea, după cum se anticipează la această grupă de pacienți, creșterea valorilor AST și ALT a apărut mai frecvent decât în populația generală infectată cu HIV.

Exacerbări ale hepatitei după întreruperea definitivă a tratamentului: După întreruperea tratamentului la pacienții infectați cu HIV, infectați concomitent cu VHB, pot să apară exacerbări ale hepatitei (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Administrarea unei doze de până la 1200 mg emtricitabină s-a asociat cu reacțiile adverse menționate mai sus (vezi pct. 4.8).

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a depista apariția manifestărilor de toxicitate și, dacă este necesar, trebuie aplicat tratamentul standard de susținere.

Până la 30% din doza de emtricitabină poate fi eliminată prin hemodializă. Nu se cunoaște dacă emtricitabina poate fi eliminată prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori nucleozidici și nucleotidici de reverstranscriptază, codul ATC: J05AF09

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Emtricitabina este un analog nucleozidic sintetic al citidinei, cu activitate specifică asupra HIV-1, HIV-2 și VHB.

Emtricitabina este fosforilată de către enzimele celulare, cu formarea de emtricitabină 5'-trifosfat, care inhibă competitiv reverstranscriptaza HIV-1, determinând astfel întreruperea lanțului de ADN. Emtricitabina este un inhibitor slab al ADN-polimerazelor α , β și ϵ la mamifere și al ADN-polimerazei γ mitocondriale.

In vitro, emtricitabina nu a avut efect citotoxic asupra celulelor mononucleare din sângele periferic (CMSP), asupra liniilor celulare stabile de limfocite și monocite-macrofage sau asupra celulelor progenitoare din măduva osoasă. Nu au existat dovezi care să ateste toxicitatea mitocondrială *in vitro* sau *in vivo*.

Activitatea antivirală in vitro: Valorile concentrației inhibitorii 50% (CI₅₀) pentru emtricitabină, asupra izolatelor de HIV-1 clinice și de laborator, au fost cuprinse între 0,0013 și 0,5 μmol/l. În studiile care au investigat efectele asocierii emtricitabinei cu inhibitori de protează (IP), analogi inhibitori nucleozidici, nucleotidici și non-nucleozidici de reverstranscriptază HIV, s-au observat efecte aditive până la sinergice. Majoritatea acestor asocieri nu au fost studiate la om.

La testarea activității asupra tulpinilor de VHB de laborator, valorile CI₅₀ pentru emtricitabină au fost cuprinse între 0,01 și 0,04 μmol/l.

Rezistența: Rezistența HIV-1 la emtricitabină apare ca rezultat al modificărilor la nivelul codonului 184 al reverstranscriptazei HIV, care au drept consecință înlocuirea metioninei cu valina (a fost observată și o înlocuire intermediară cu izoleucina). Această mutație a virusului HIV-1 a fost observată atât *in vitro*, cât și la pacienții infectați cu HIV-1.

Virusurile rezistente la emtricitabină au demonstrat rezistență încrucișată la lamivudină, dar și-au menținut sensibilitatea la alți inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază (INRT) (zidovudină, stavudină, tenofovir, abacavir și didanozină), la toți inhibitorii non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) și la toți IP. Virusurile rezistente la zidovudină, didanozină și INNRT și-au menținut sensibilitatea la emtricitabină (CI₅₀ cuprinse între 0,002 μmol/l și 0,08 μmol/l).

Eficacitate și siguranță clinică

Emtricitabina, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, inclusiv analogi nucleozidici, analogi non-nucleozidici și IP, s-a demonstrat a fi eficace în tratamentul infecției cu HIV, la pacienți netratați anterior, precum și la pacienți tratați anterior, la care s-a obținut un control virusologic stabil. Nu există experiență privind utilizarea emtricitabinei la pacienții la care regimul terapeutic curent eșuează sau la care au eșuat multiple regimuri terapeutice anterioare.

La adulții netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, emtricitabina a fost semnificativ superioară stavudinei, atunci când aceste două medicamente au fost administrate în asociere cu didanozina și efavirenzul, pe o durată de 48 săptămâni de tratament. Analiza fenotipică a arătat că nu apar modificări semnificative ale sensibilității la emtricitabină, cât timp nu apare mutația M184V/I.

La adulții la care tratamentul anterior a determinat stabilizarea din punct de vedere virusologic, emtricitabina, în asociere cu un INRT (stavudină sau zidovudină) și un IP sau un INNRT, s-a dovedit a fi la fel de eficace ca și lamivudina, în ceea ce privește procentul pacienților care au răspuns la tratament (< 400 copii/ml) în intervalul de 48 săptămâni (77% la emtricitabină, 82% la lamivudină). În plus, într-un al doilea studiu, adulții tratați anterior, care au urmat în mod susținut terapie antiretrovirală cu activitate intensă (TARAI) pe bază de IP, au fost randomizați să urmeze un tratament cu emtricitabină o dată pe zi sau să continue terapia IP-TARAI. După 48 săptămâni de tratament, regimul terapeutic cu emtricitabină a determinat obținerea unui procent echivalent de pacienți cu ARN HIV < 400 copii/ml (94% la emtricitabină față de 92%) și a unui procent mai mare de pacienți cu ARN HIV < 50 copii/ml (95% la emtricitabină față de 87%), comparativ cu pacienții care au continuat terapia IP-TARAI.

Copii și adolescenți

La sugari, copii cu vârsta peste 4 luni și adolescenți, la majoritatea pacienților s-a obținut sau a fost menținută supresia completă a ARN HIV-1 la nivel plasmatic, în intervalul celor 48 săptămâni de tratament (la 89% s-au obținut valori ≤ 400 copii/ml și la 77% s-au obținut valori ≤ 50 copii/ml).

Nu există experiență clinică privind utilizarea emtricitabinei la sugari cu vârsta sub 4 luni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, emtricitabina este rapid și extensiv absorbită, atingând concentrații plasmatiche maxime la 1-2 ore după administrarea dozei. La 20 subiecți infectați cu HIV și tratați zilnic

cu 200 mg emtricitabină capsule, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) de emtricitabină la starea de echilibru, concentrațiile minime (C_{min}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC), la un interval de 24 ore între doze, au fost de $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$, $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ și, respectiv, $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Concentrațiile plasmatice minime la starea de echilibru au atins valori de aproximativ patru ori mai mari față de valorile CI_{90} obținute *in vitro* pentru activitatea anti-HIV.

Biodisponibilitatea absolută a emtricitabinei a fost estimată a fi de 93% în cazul administrării de Emtriva 200 mg capsule și de 75% în cazul administrării de Emtriva 10 mg/ml soluție orală.

Într-un studiu pilot la copii și un studiu definitiv de bioechivalență la adulți, s-a demonstrat că Emtriva 10 mg/ml soluție orală are aproximativ 80% din biodisponibilitatea Emtriva 200 mg capsule. Nu se cunoaște motivul pentru această diferență. Datorită acestei diferențe de biodisponibilitate, administrarea de 240 mg emtricitabină sub formă de soluție orală ar trebui să ducă la obținerea unor concentrații plasmatice similare celor observate după administrarea unei capsule de 200 mg emtricitabină. De aceea, copiii cu greutate de cel puțin 33 kg pot lua fie o capsulă de 200 mg pe zi, fie soluția orală, în doză maximă de 240 mg (24 ml), o dată pe zi.

Administrarea de Emtriva 200 mg capsule cu alimente cu conținut crescut de grăsimi sau administrarea de Emtriva 10 mg/ml soluție orală cu alimente cu conținut crescut sau scăzut de grăsimi nu au afectat expunerea sistemică ($ASC_{0-\infty}$) la emtricitabină; de aceea, Emtriva 200 mg capsule și Emtriva 10 mg/ml soluție orală pot fi administrate cu sau fără alimente.

Distribuție

In vitro, legarea emtricitabinei de proteinele plasmatice umane a fost $< 4\%$ și nu a depins de concentrația de emtricitabină, pentru concentrații cuprinse între 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$. Raportul dintre media concentrațiilor plasmatice și sanguine a fost de aproximativ 1,0, iar raportul dintre media concentrațiilor din spermă și a celor plasmatice a fost de aproximativ 4,0.

Volumul aparent de distribuție după administrarea intravenoasă a emtricitabinei a fost de $1,4 \pm 0,3 \text{ l/kg}$, indicând faptul că emtricitabina este distribuită extensiv în întreg organismul, atât în fluidele intracelulare, cât și în cele extracelulare.

Metabolizare

Metabolizarea emtricitabinei este limitată. Biotransformarea emtricitabinei include oxidarea grupului tiol, cu formarea de 3'-sulfoxid diastereomeri (aproximativ 9% din doză), și conjugarea cu acidul glucuronic, cu formarea de 2'-O-glucuronid (aproximativ 4% din doză).

In vitro, emtricitabina nu a inhibat metabolizarea altor medicamente, în cazul în care această metabolizare este mediată de următoarele izoenzime ale citocromului P450 uman: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4.

De asemenea, emtricitabina nu a inhibat uridin-5'-difosfoglucuronil transferaza, enzima responsabilă de glucuronoconjugare.

Eliminare

Emtricitabina este excretată în principal prin rinichi; întreaga doză administrată se regăsește în urină (aproximativ 86%) și fecale (aproximativ 14%). Treisprezece la sută din doza de emtricitabină a fost regăsită în urină sub forma a trei metaboliți. Clearance-ul sistemic al emtricitabinei a fost în medie de 307 ml/min (4,03 ml/min și kg). După administrarea orală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al emtricitabinei este de aproximativ 10 ore.

Linearitate/Non-linearitate

Farmacocinetica emtricitabinei este proporțională cu doza, pentru un interval al dozelor cuprins între 25-200 mg, după administrarea în doză unică sau repetată.

Farmacocinetica intracelulară: Într-un studiu clinic, timpul de înjumătățire la nivel intracelular al emtricitabinei-trifosfat, în celulele mononucleare din sângele periferic, a fost de 39 ore. Valorile

intracelulare ale trifosfatului au crescut odată cu doza, dar au atins starea de echilibru la doze egale sau mai mari de 200 mg.

Adulți cu insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici au fost determinați după administrarea unei doze unice de 200 mg emtricitabină capsule la 30 subiecți neinfecțati cu HIV, cu grade variabile de insuficiență renală. Subiecții au fost grupați în funcție de clearance-ul creatininei la momentul inițial (> 80 ml/min: funcție normală; 50-80 ml/min: insuficiență renală ușoară; 30-49 ml/min: insuficiență renală moderată; < 30 ml/min: insuficiență renală severă; < 15 ml/min: pacient anefric din punct de vedere funcțional, necesitând hemodializă).

Expunerea sistemică la emtricitabină (media \pm deviația standard) a crescut de la $11,8 \pm 2,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, la subiecții cu funcție renală normală, la $19,9 \pm 1,1$, $25,0 \pm 5,7$ și $34,0 \pm 2,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv, severă.

La pacienții cu IRSF tratați prin hemodializă, aproximativ 30% din doza de emtricitabină a fost regăsită în lichidul de dializă în decursul unei perioade de dializă de 3 ore, care a început într-un interval de 1,5 ore de la administrarea dozei de emtricitabină (debit sanguin de 400 ml/min și debit al lichidului de dializă de aproximativ 600 ml/min).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la subiecții neinfecțati cu VHB și având grade variabile de insuficiență hepatică. În general, farmacocinetica emtricitabinei la subiecții infecțati cu VHB a fost similară celei observate la subiecții sănătoși și la subiecții infecțati cu HIV.

Vârstă

Nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani).

Sex

Deși valorile medii ale C_{max} și C_{min} , precum și valoarea medie a ASC au fost cu aproximativ 20% și, respectiv, 16% mai mari la pacienții de sex feminin comparativ cu pacienții de sex masculin, această diferență nu a fost considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

Origine etnică

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice dependente de originea etnică, importante din punct de vedere clinic.

Copii și adolescenți

În general, farmacocinetica emtricitabinei la sugari, copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 18 ani) este similară celei observate la adulți.

Valoarea medie a ASC, obținută la 77 sugari, copii și adolescenți tratați cu 6 mg emtricitabină/kg o dată pe zi, sub formă de soluție orală, sau cu 200 mg emtricitabină o dată pe zi, sub formă de capsule, a fost similară cu valoarea medie a ASC, de $10,0$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, observată la 20 adulți tratați cu 200 mg capsule o dată pe zi.

În cadrul unui studiu deschis, non-comparativ, au fost obținute date farmacocinetice de la 20 nou-născuți proveniți din mame infectate cu HIV, care au primit 2 cicluri de tratament a câte 4 zile emtricitabină soluție orală, între prima săptămână de viață și 3 luni, în doză de 3 mg/kg, o dată pe zi. Această doză reprezintă jumătate din doza aprobată pentru sugarii cu vârsta de 4 luni și peste (6 mg/kg). Clearance-ul total aparent la starea de echilibru (CL/F) a crescut cu vârsta în decursul perioadei de 3 luni, cu o scădere corespunzătoare a ASC. Expunerea plasmatică la emtricitabină (ASC) la sugarii cu vârsta sub 3 luni, cărora li s-au administrat 3 mg/kg emtricitabină, o dată pe zi, a fost similară cu cea observată la adulții și copiii infecțati cu HIV, cu vârsta de 4 luni și peste, la doze de 6 mg/kg pe zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice referitoare la emtricitabină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Crospovidonă

Stearat de magneziu (E572)

Celuloză microcristalină (E460)

Povidonă (E1201)

Învelișul capsulei

Gelatină

Indigotină (E132)

Dioxid de titan (E171)

Cerneala pentru inscripționare conține

Oxid negru de fier (E172)

Shellac (E904)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon

4 ani

Blister

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), prevăzut cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii, care conține 30 capsule.

Blistere din policlorotrifluoretilen (PCTFE)/polietilenă (PE)/policlorură de vinil (PVC)/aluminu. Fiecare blister conține 30 capsule.

Mărimea ambalajului: 30 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 octombrie 2003
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 septembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emtriva 10 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de Emtriva soluție orală conține emtricitabină 10 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare doză (24 ml) conține parahidroxibenzoat de metil (E218) 36 mg, parahidroxibenzoat de n-propil (E216) 3,6 mg, sunset yellow (E110) 1,2 mg, propilenglicol 480 mg și sodiu, în cantitate de 38 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Soluția limpede are culoarea portocaliu până la portocaliu închis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Emtriva este indicată în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în tratamentul adulților și copiilor cu vârsta de 4 luni și peste, infectați cu virusul imunodeficienței umane – tip 1 (HIV-1).

Această indicație se bazează pe studii efectuate la pacienți netratați anterior și la pacienți tratați anterior, la care s-a obținut un control virusologic stabil. Nu există experiență privind utilizarea de Emtriva la pacienții la care regimul terapeutic curent eșuează sau la care au eșuat multiple regimuri terapeutice anterioare (vezi pct. 5.1).

La deciderea unui nou regim terapeutic pentru pacienții la care a eșuat un tratament antiretroviral anterior, se recomandă evaluarea atentă a profilului mutațiilor asociate cu diferite medicamente, precum și a istoricului tratamentelor urmate de fiecare pacient. Dacă este posibilă, testarea rezistenței poate fi utilă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea infecției cu HIV.

Doze

Emtriva 10 mg/ml soluție orală se poate administra cu sau fără alimente. Ambalajul conține o măsură dozatoare (vezi pct. 6.5).

Adulți: Doza recomandată de Emtriva 10 mg/ml soluție orală este de 240 mg (24 ml) o dată pe zi.

Dacă un pacient omite o doză de Emtriva și trec mai puțin de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul trebuie să ia Emtriva cât mai curând posibil, cu sau fără alimente și apoi să revină la schema de administrare normală. Dacă un pacient omite o doză de Emtriva și trec mai mult de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată și este aproape momentul la care

trebuie să ia următoarea doză, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă și trebuie numai să respecte schema de administrare obișnuită.

Dacă pacientul prezintă vărsături în interval de o oră de la administrarea Emtriva, trebuie să ia o altă doză. Dacă pacientul prezintă vărsături la mai mult de o oră de la administrarea Emtriva, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare.

Capsulele de Emtriva 200 mg sunt disponibile pentru adulți, adolescenți și copii cu greutate de cel puțin 33 kg, care pot înghiți capsule. Vă rugăm să citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Emtriva 200 mg capsule. Datorită diferenței de biodisponibilitate a emtricitabinei între cele două forme farmaceutice, capsule și soluție orală, administrarea a 240 mg emtricitabină sub formă de soluție orală (24 ml) ar trebui să ducă la obținerea unor concentrații plasmatice similare celor observate după administrarea unei capsule de 200 mg emtricitabină (vezi pct. 5.2).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârsta peste 65 ani. Cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozei zilnice recomandate la adulți, dacă nu se poate evidenția existența insuficienței renale.

Insuficiență renală: Emtricitabina este eliminată prin excreție renală, iar expunerea la emtricitabină a fost semnificativ crescută la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Ajustarea dozei sau a intervalului dintre doze este necesară la toți pacienții cu un clearance al creatininei < 30 ml/min (vezi pct. 4.4).

Tabelul 1 de mai jos prezintă dozele zilnice de Emtriva 10 mg/ml soluție orală în funcție de gradul insuficienței renale. Siguranța și eficacitatea acestor doze nu au fost evaluate clinic. De aceea, răspunsul clinic la tratament și funcția renală trebuie monitorizate cu atenție la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

De asemenea, pacienții cu insuficiență renală pot urma și tratamentul cu Emtriva 200 mg capsule, dacă se modifică intervalele dintre doze. Vă rugăm să citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Emtriva 200 mg capsule.

Tabelul 1: Dozele zilnice de Emtriva 10 mg/ml soluție orală ajustate în funcție de clearance-ul creatininei

	Clearance-ul creatininei (ml/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (funcțional anefric, necesitând intermitent hemodializă)*
Doza recomandată de Emtriva 10 mg/ml soluție orală la fiecare 24 ore	240 mg (24 ml)	80 mg (8 ml)	60 mg (6 ml)

* Presupune o ședință de hemodializă de 3 ore, de trei ori pe săptămână, cu începere la cel puțin 12 ore după administrarea ultimei doze de emtricitabină.

Pacienții cu insuficiență renală în stadiu final (IRSF) tratați prin alte forme de dializă, de exemplu dializă peritoneală ambulatorie, nu au fost studiați; de aceea, nu se pot face recomandări privind regimul de dozaj.

Insuficiență hepatică: Nu sunt disponibile date care să permită efectuarea unor recomandări privind regimul de dozaj la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, considerând rata minimă de metabolizare a emtricitabinei și calea renală de eliminare, este puțin probabil să fie necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

În cazul întreruperii tratamentului cu Emtriva, pacienții infectați concomitent cu HIV și virusul hepatitic B (VHB) trebuie monitorizați cu atenție, pentru a detecta apariția exacerbarii hepatitei (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți: Doza recomandată de Emtriva 10 mg/ml soluție orală este de 6 mg/kg, până la o doză maximă de 240 mg (24 ml), o dată pe zi.

Copiii cu vârsta de 4 luni și peste, cu greutate de cel puțin 33 kg pot lua fie o capsulă de 200 mg zilnic, fie soluția orală de emtricitabină, până la o doză maximă de 240 mg, o dată pe zi.

Nu sunt disponibile date privind eficacitatea emtricitabinei la sugarii cu vârsta sub 4 luni. Sunt disponibile doar date foarte limitate privind siguranța emtricitabinei la acești sugari. De aceea, nu se recomandă utilizarea de Emtriva la sugarii cu vârsta sub 4 luni (pentru datele farmacocinetice la această grupă de vârstă, vezi pct. 5.2).

Nu sunt disponibile date care să permită efectuarea unor recomandări privind regimul de dozaj la copiii și adolescenții cu insuficiență renală.

Mod de administrare

Soluția orală de Emtriva 10 mg/ml trebuie administrată o dată pe zi, oral, cu sau fără alimente. Ambalajul conține o măsură dozatoare (vezi pct. 6.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Emtricitabina nu este recomandată ca monoterapie pentru tratarea infecției cu HIV. Trebuie utilizată în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. Vă rugăm să citiți și Rezumatele Caracteristicilor Produsului pentru celelalte medicamente antiretrovirale utilizate în asocierea terapeutică.

Administrare concomitentă cu alte medicamente

Emtriva nu trebuie administrată concomitent cu niciun alt medicament care conține emtricitabină sau cu medicamente care conțin lamivudină.

Infecții oportuniste

Pacienții care primesc emtricitabină sau urmează alte tratamente antiretrovirale pot continua să dezvolte infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV și de aceea trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a medicilor cu experiență în tratarea pacienților cu afecțiuni asociate infecției cu HIV.

Funcția renală

Emtricitabina este eliminată în principal prin rinichi, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. Expunerea la emtricitabină poate fi crescută în mod semnificativ la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), care primesc doze zilnice de emtricitabină de 200 mg, sub formă de capsule, sau de 240 mg, sub formă de soluție orală. În consecință, este necesară fie ajustarea intervalului dintre doze (pentru Emtriva 200 mg capsule), fie reducerea dozei zilnice de emtricitabină (pentru Emtriva 10 mg/ml soluție orală) la toți pacienții cu un clearance al creatininei < 30 ml/min. Siguranța și eficacitatea dozelor reduse recomandate la pct. 4.2, se bazează pe datele și modelele farmacocinetice obținute în cazul administrării unei doze unice și nu au fost evaluate clinic. De aceea, răspunsul clinic la tratament și funcția renală trebuie monitorizate cu atenție la pacienții tratați cu doze reduse de emtricitabină (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Se impune prudență în cazul administrării emtricitabinei concomitent cu alte medicamente care sunt eliminate prin secreție tubulară activă, deoarece administrarea concomitentă poate duce la creșterea

concentrațiilor serice fie ale emtricitabinei, fie ale medicamentului administrat concomitent, datorită competiției pentru aceeași cale de eliminare (vezi pct. 4.5).

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Funcția hepatică

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat (TARC) și trebuie monitorizați conform practicii standard. Pacienții cu hepatită B sau C cronică ce urmează un TARC prezintă un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse severe la nivel hepatic, potențial letale. În cazul administrării concomitente a unui tratament antiviral pentru hepatita B sau C, citiți și Rezumatele Caracteristicilor Produsului pentru medicamentele respective.

Dacă există dovezi de exacerbare a afecțiunii hepatice la acești pacienți, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Pacienții infectați concomitent cu VHB

Emtricitabina este activă *in vitro* față de VHB. Cu toate acestea, sunt disponibile date limitate cu privire la eficacitatea și siguranța emtricitabinei (o capsulă de 200 mg administrată o dată pe zi), la pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB. Utilizarea emtricitabinei la pacienții care au o infecție cronică cu VHB induce un profil al mutațiilor apărute în motivul YMDD similar celui observat în cazul tratamentului cu lamivudină. Mutația YMDD conferă rezistență atât la emtricitabină, cât și la lamivudină.

Pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB trebuie monitorizați cu atenție, atât clinic, cât și prin analize de laborator, timp de cel puțin câteva luni după întreruperea tratamentului cu emtricitabină, pentru a evidenția eventualele exacerbări ale hepatitei. Astfel de exacerbări au fost observate după întreruperea tratamentului cu emtricitabină, la pacienții infectați cu VHB fără infecție concomitentă cu HIV, și au fost detectate în primul rând pe baza valorilor crescute ale alanin aminotransferazei serice (ALT), instalate odată cu reapariția ADN-ului VHB. La unii dintre acești pacienți, reactivarea VHB a fost asociată unor afecțiuni hepatice severe, inclusiv decompensare și insuficiență hepatică. Nu există dovezi suficiente pentru a stabili dacă reluarea tratamentului cu emtricitabină modifică evoluția exacerbărilor hepatitei în perioada post-terapeutică. Nu se recomandă întreruperea tratamentului la pacienții cu boală hepatică avansată sau ciroză, deoarece exacerbările hepatitei după oprirea tratamentului pot determina decompensare hepatică.

Disfuncția mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste constatări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă constatări clinice severe de etiologie necunoscută, în special constatări neurologice. Aceste constatări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul instituirii TARC, poate apărea o reacție inflamatorie la patogenii oportuniști asimptomatici sau reziduali, care poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemplele relevante includ retinita determinată de citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Soluția orală de Emtriva conține sunset yellow (E110) care poate determina reacții alergice, parahidroxibenzoat de metil (E218) și parahidroxibenzoat de n-propil (E216), care pot determina reacții alergice (posibil de tip întârziat). Acest medicament conține 38 mg sodiu pe 24 ml, echivalent cu 1,8% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Vârstnici

Emtriva nu a fost studiată la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Din cauza probabilității crescute ca funcția renală să fie diminuată la pacienții vârstnici, se impune precauție în cazul administrării Emtriva la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

În plus față de reacțiile adverse apărute la adulți, în studiile clinice la copii și adolescenți infectați cu HIV, anemia și modificări ale pigmentării tegumentelor au apărut mai frecvent (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

In vitro, emtricitabina nu a inhibat metabolismul mediat de următoarele izoforme ale citocromului P450 uman: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4. Emtricitabina nu a inhibat enzima responsabilă de glucuronoconjugare. Pe baza rezultatelor acestor experimente *in vitro* și cunoscând căile de eliminare ale emtricitabinei, posibilitatea unor interacțiuni mediate de citocromul P450 între emtricitabină și alte medicamente este scăzută.

Nu există interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic la administrarea concomitentă de emtricitabină și indinavir, zidovudină, stavudină, famciclovir sau fumarat de tenofovir disoproxil.

Emtricitabina este excretată în principal prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. Cu excepția famciclovirului și a fumaratului de tenofovir disoproxil, nu a fost evaluat încă efectul administrării concomitente a emtricitabinei cu medicamente excretate pe cale renală sau alte medicamente despre care se știe că afectează funcția renală. Administrarea emtricitabinei concomitent cu medicamente care sunt eliminate prin secreție tubulară activă poate duce la o creștere a concentrațiilor serice fie ale emtricitabinei, fie ale medicamentului administrat concomitent, datorită competiției pentru calea de eliminare.

Până în prezent, nu există experiență clinică privind administrarea emtricitabinei concomitent cu analogii citidinicici. De aceea, utilizarea emtricitabinei în asociere cu lamivudina, în tratamentul infecției cu HIV, nu poate fi recomandată în momentul de față.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Conform unui număr moderat de date (între 300 și 1000 sarcini expuse) privind femeile gravide nu au indicat malformații sau efecte toxice fetale/neonatale asociate cu administrarea de emtricitabină. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Se poate avea în vedere utilizarea emtricitabinei în timpul sarcinii, dacă este necesar.

Alăptarea

S-a demonstrat că emtricitabina se excretă în laptele uman. Există informații insuficiente cu privire la efectele emtricitabinei asupra nou-născuților/sugarilor. Ca urmare, Emtriva nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om cu privire la efectul emtricitabinei. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare ale emtricitabinei asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, pacienții trebuie informați că s-a observat apariția amețelilor în timpul tratamentului cu emtricitabină.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

În studiile clinice la adulți infectați cu HIV, reacțiile adverse la emtricitabină care au apărut cel mai frecvent au fost diaree (14,0%), cefalee (10,2%), valori crescute ale creatinkinazei (10,2%) și greață (10,0%). În plus față de reacțiile adverse raportate la adulți, în studiile clinice la copii și adolescenți infectați cu HIV, anemia (9,5%) și modificări ale pigmentării tegumentelor (31,8%) au apărut mai frecvent.

Întreruperea tratamentului cu Emtriva la pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB poate fi asociată cu exacerbări acute severe ale hepatitei (vezi pct. 4.4).

Sumarul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse

Evaluarea reacțiilor adverse din datele studiilor clinice se bazează pe experiența a trei studii la adulți (n = 1479) și trei studii la copii și adolescenți (n = 169). În studiile la adulți, la 1039 pacienți netratați anterior și 440 pacienți tratați anterior s-a administrat emtricitabină (n = 814) sau un medicament comparator (n = 665), timp de 48 săptămâni, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

La adulți, reacțiile adverse considerate (cel puțin posibil) a fi asociate tratamentului, pe baza experienței din studiile clinice și ulterioare punerii pe piață a medicamentului, sunt prezentate în Tabelul 2 de mai jos, clasificate în funcție de organele, aparatele și sistemele afectate și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) sau mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Tabelul 2: Sumarul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse asociate cu emtricitabina, pe baza experienței din studiile clinice și ulterioare punerii pe piață a medicamentului

Frecvență	Emtricitabină
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	
Frecvente:	neutropenie
Mai puțin frecvente:	anemie ²
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	
Frecvente:	reacții alergice
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	
Frecvente:	hipertrigliceridemie, hiperglicemie
<i>Tulburări psihice:</i>	
Frecvente:	insomnie, vise anormale
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	
Foarte frecvente:	cefalee
Frecvente:	amețeli
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	
Foarte frecvente:	diaree, greață
Frecvente:	valori crescute ale amilazei, inclusiv ale amilazei pancreatice, valori crescute ale lipazei serice, vărsături, dureri abdominale, dispepsie
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	
Frecvente:	valori crescute ale aspartat aminotransferazei serice (AST) și/sau valori crescute ale ALT serice, hiperbilirubinemie
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Frecvente:	erupții veziculo-buloase, erupții pustuloase, erupții maculo-papulare, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie, modificări ale pigmentării tegumentelor (hiperpigmentare) ^{1,2}
Mai puțin frecvente:	angioedem ³
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	
Foarte frecvente:	valori crescute ale creatinkinazei
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	
Frecvente:	dureri, astenie

¹ Vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate, pentru mai multe detalii.

² La copii și adolescenți tratați cu emtricitabină (vezi pct. 4.8, Copii și adolescenți) a fost raportată frecvent anemia, iar modificările pigmentare tegumentare (hiperpigmentare) au fost foarte frecvente.

³ Această reacție adversă raportată în timpul supravegherii ulterioare punerii pe piață a medicamentului, nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate, la adulți sau în studiile clinice cu emtricitabină la copii și adolescenți cu HIV. Categoria de frecvență „mai puțin frecvente” a fost estimată printr-un calcul statistic, pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat emtricitabină în aceste studii clinice (n = 1563).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Modificările pigmentare tegumentare (hiperpigmentarea): Modificarea pigmentară tegumentară, manifestată prin hiperpigmentare, în special la nivelul palmelor și/sau tălpilei, a fost în general ușoară, asimptomatică și cu semnificație clinică redusă. Mecanismul de apariție este necunoscut.

Parametri metabolici: În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutatei corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Sindromul reactivării imune: La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul inițierii TARC, poate să apară o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză: Au fost raportate cazuri de osteonecroză, în special la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere prelungită la TARC. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Evaluarea reacțiilor adverse la copii și adolescenți din datele studiilor clinice se bazează pe experiența a trei studii la copii și adolescenți (n = 169), în care pacienți infectați cu HIV netratați (n = 123) și tratați anterior (n = 46), cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 18 ani, au fost tratați cu emtricitabină în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

În plus față de reacțiile adverse raportate la adulți (vezi pct. 4.8, Sumarul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse), la copii și adolescenți s-au observat mai frecvent următoarele reacții adverse: anemia a fost frecventă (9,5%), iar modificarea pigmentară tegumentară (hiperpigmentare) a fost foarte frecventă (31,8%) la copii și adolescenți.

Alt(e) grup(e) special(e) de pacienți

Vârstnici: Emtriva nu a fost studiată la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Din cauza probabilității crescute ca funcția renală să fie diminuată la pacienții vârstnici, se impune precauție în cazul administrării Emtriva la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu insuficiență renală: Emtricitabina este eliminată prin excreție renală, iar expunerea la emtricitabină a fost semnificativ crescută la pacienții cu insuficiență renală. Ajustarea dozei sau a intervalului dintre doze se impune la toți pacienții cu un clearance al creatininei < 30 ml/min (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

Pacienți infectați concomitent cu HIV/VHB: Profilul reacțiilor adverse la pacienții infectați concomitent cu VHB este similar cu cel observat la pacienții infectați cu HIV, care nu sunt infectați concomitent cu VHB. Cu toate acestea, după cum se anticipează la această grupă de pacienți, creșterea valorilor AST și ALT a apărut mai frecvent decât în populația generală infectată cu HIV.

Exacerbări ale hepatitei după întreruperea definitivă a tratamentului: După întreruperea tratamentului la pacienții infectați cu HIV, infectați concomitent cu VHB, pot să apară exacerbări ale hepatitei (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Administrarea unei doze de până la 1200 mg emtricitabină s-a asociat cu reacțiile adverse menționate mai sus (vezi pct. 4.8).

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a depista apariția manifestărilor de toxicitate și, dacă este necesar, trebuie aplicat tratamentul standard de susținere.

Până la 30% din doza de emtricitabină poate fi eliminată prin hemodializă. Nu se cunoaște dacă emtricitabina poate fi eliminată prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori nucleozidici și nucleotidici de reverstranscriptază, codul ATC: J05AF09

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Emtricitabina este un analog nucleozidic sintetic al citidinei, cu activitate specifică asupra HIV-1, HIV-2 și VHB.

Emtricitabina este fosforilată de către enzimele celulare, cu formarea de emtricitabină 5'-trifosfat, care inhibă competitiv reverstranscriptaza HIV-1, determinând astfel întreruperea lanțului de ADN.

Emtricitabina este un inhibitor slab al ADN-polimerazelor α , β și ϵ la mamifere și al ADN-polimerazei γ mitocondriale.

In vitro, emtricitabina nu a avut efect citotoxic asupra celulelor mononucleare din sângele periferic (CMSP), asupra liniilor celulare stabile de limfocite și monocite-macrofage sau asupra celulelor progenitoare din măduva osoasă. Nu au existat dovezi care să ateste toxicitatea mitocondrială *in vitro* sau *in vivo*.

Activitatea antivirală in vitro: Valorile concentrației inhibitorii 50% (CI₅₀) pentru emtricitabină, asupra izolatelor de HIV-1 clinice și de laborator, au fost cuprinse între 0,0013 și 0,5 $\mu\text{mol/l}$. În studiile care au investigat efectele asocierii emtricitabinei cu inhibitori de protează (IP), analogi inhibitori nucleozidici, nucleotidici și non-nucleozidici de reverstranscriptază HIV, s-au observat efecte aditive până la sinergice. Majoritatea acestor asocieri nu au fost studiate la om.

La testarea activității asupra tulpinilor de VHB de laborator, valorile CI₅₀ pentru emtricitabină au fost cuprinse între 0,01 și 0,04 $\mu\text{mol/l}$.

Rezistența: Rezistența HIV-1 la emtricitabină apare ca rezultat al modificărilor la nivelul codonului 184 al reverstranscriptazei HIV, care au drept consecință înlocuirea metioninei cu valina (a fost observată și o înlocuire intermediară cu izoleucina). Această mutație a virusului HIV-1 a fost observată atât *in vitro*, cât și la pacienții infectați cu HIV-1.

Virusurile rezistente la emtricitabină au demonstrat rezistență încrucișată la lamivudină, dar și-au menținut sensibilitatea la alți inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază (INRT) (zidovudină, stavudină, tenofovir, abacavir și didanozină), la toți inhibitorii non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) și la toți IP. Virusurile rezistente la zidovudină, didanozină și INNRT și-au menținut sensibilitatea la emtricitabină (CI₅₀ cuprinse între 0,002 $\mu\text{mol/l}$ și 0,08 $\mu\text{mol/l}$).

Eficacitate și siguranță clinică

Emtricitabina, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, inclusiv analogi nucleozidici, analogi non-nucleozidici și IP, s-a demonstrat a fi eficace în tratamentul infecției cu HIV, la pacienți netratați anterior, precum și la pacienți tratați anterior, la care s-a obținut un control virusologic stabil. Nu există experiență privind utilizarea emtricitabinei la pacienții la care regimul terapeutic curent eșuează sau la care au eșuat multiple regimuri terapeutice anterioare.

La adulții netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, emtricitabina a fost semnificativ superioară stavudinei, atunci când aceste două medicamente au fost administrate în asociere cu didanozina și efavirenzul, pe o durată de 48 săptămâni de tratament. Analiza fenotipică a arătat că nu apar modificări semnificative ale sensibilității la emtricitabină, cât timp nu apare mutația M184V/I.

La adulții la care tratamentul anterior a determinat stabilizarea din punct de vedere virusologic, emtricitabina, în asociere cu un INRT (stavudină sau zidovudină) și un inhibitor de protează (IP) sau un INNRT, s-a dovedit a fi la fel de eficace ca și lamivudina, în ceea ce privește procentul pacienților care au răspuns la tratament (< 400 copii/ml) în intervalul de 48 săptămâni (77% la emtricitabină, 82% la lamivudină). În plus, într-un al doilea studiu, adulții tratați anterior, care au urmat în mod susținut terapie antiretrovirală cu activitate intensă (TARAI) pe bază de IP, au fost randomizați să urmeze un tratament cu emtricitabină o dată pe zi sau să continue terapia IP-TARAI. După 48 săptămâni de tratament, regimul terapeutic cu emtricitabină a determinat obținerea unui procent echivalent de pacienți cu ARN HIV < 400 copii/ml (94% la emtricitabină față de 92%) și a unui procent mai mare de pacienți cu ARN HIV < 50 copii/ml (95% la emtricitabină față de 87%), comparativ cu pacienții care au continuat terapia IP-TARAI.

Copii și adolescenți

La sugari, copii cu vârsta peste 4 luni și adolescenți, la majoritatea pacienților s-a obținut sau a fost menținută supresia completă a ARN HIV-1 la nivel plasmatic, în intervalul celor 48 săptămâni de tratament (la 89% s-au obținut valori ≤ 400 copii/ml și la 77% s-au obținut valori ≤ 50 copii/ml).

Nu există experiență clinică privind utilizarea emtricitabinei la sugari cu vârsta sub 4 luni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, emtricitabina este rapid și extensiv absorbită, atingând concentrații plasmatice maxime la 1-2 ore după administrarea dozei. La 20 subiecți infectați cu HIV și tratați zilnic cu 200 mg emtricitabină capsule, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) de emtricitabină la starea de echilibru, concentrațiile minime (C_{min}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC), la un interval de 24 ore între doze, au fost de $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$, $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ și, respectiv, $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Concentrațiile plasmatice minime la starea de echilibru au atins valori de aproximativ patru ori mai mari față de valorile CI_{90} obținute *in vitro* pentru activitatea anti-HIV.

Biodisponibilitatea absolută a emtricitabinei a fost estimată a fi de 93% în cazul administrării de Emtriva 200 mg capsule și de 75% în cazul administrării de Emtriva 10 mg/ml soluție orală.

Într-un studiu pilot la copii și un studiu definitiv de bioechivalență la adulți, s-a demonstrat că Emtriva 10 mg/ml soluție orală are aproximativ 80% din biodisponibilitatea Emtriva 200 mg capsule. Nu se cunoaște motivul pentru această diferență. Datorită acestei diferențe de biodisponibilitate, administrarea de 240 mg emtricitabină sub formă de soluție orală ar trebui să ducă la obținerea unor concentrații plasmatice similare celor observate după administrarea unei capsule de 200 mg emtricitabină. De aceea, copiii cu greutate de cel puțin 33 kg pot lua fie o capsulă de 200 mg pe zi, fie soluția orală, în doză maximă de 240 mg (24 ml), o dată pe zi.

Administrarea de Emtriva 200 mg capsule cu alimente cu conținut crescut de grăsimi sau administrarea de Emtriva 10 mg/ml soluție orală cu alimente cu conținut crescut sau scăzut de grăsimi nu au afectat expunerea sistemică ($ASC_{0-\infty}$) la emtricitabină; de aceea, Emtriva 200 mg capsule și Emtriva 10 mg/ml soluție orală pot fi administrate cu sau fără alimente.

Distribuție

In vitro, legarea emtricitabinei de proteinele plasmatice umane a fost $< 4\%$ și nu a depins de concentrația de emtricitabină, pentru concentrații cuprinse între 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$. Raportul dintre media concentrațiilor plasmatice și sanguine a fost de aproximativ 1,0, iar raportul dintre media concentrațiilor din spermă și a celor plasmatice a fost de aproximativ 4,0.

Volumul aparent de distribuție după administrarea intravenoasă a emtricitabinei a fost de $1,4 \pm 0,3 \text{ l/kg}$, indicând faptul că emtricitabina este distribuită extensiv în întreg organismul, atât în fluidele intracelulare, cât și în cele extracelulare.

Metabolizare

Metabolizarea emtricitabinei este limitată. Biotransformarea emtricitabinei include oxidarea grupului tiol, cu formarea de 3'-sulfoxid diastereomeri (aproximativ 9% din doză), și conjugarea cu acidul glucuronic, cu formarea de 2'-O-glucuronid (aproximativ 4% din doză).

In vitro, emtricitabina nu a inhibat metabolizarea altor medicamente, în cazul în care această metabolizare este mediată de următoarele izoenzime ale citocromului P450 uman: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4.

De asemenea, emtricitabina nu a inhibat uridin-5'-difosfoglucuronil transferaza, enzima responsabilă de glucuronoconjugare.

Eliminare

Emtricitabina este excretată în principal prin rinichi; întreaga doză administrată se regăsește în urină (aproximativ 86%) și fecale (aproximativ 14%). Treisprezece la sută din doza de emtricitabină a fost regăsită în urină sub forma a trei metaboliți. Clearance-ul sistemic al emtricitabinei a fost în medie de 307 ml/min (4,03 ml/min și kg). După administrarea orală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al emtricitabinei este de aproximativ 10 ore.

Linearitate/Non-linearitate

Farmacocinetica emtricitabinei este proporțională cu doza, pentru un interval al dozelor cuprins între 25-200 mg, după administrarea în doză unică sau repetată.

Farmacocinetica intracelulară: Într-un studiu clinic, timpul de înjumătățire la nivel intracelular al emtricitabinei-trifosfat, în celulele mononucleare din sângele periferic, a fost de 39 ore. Valorile intracelulare ale trifosfatului au crescut odată cu doza, dar au atins starea de echilibru la doze egale sau mai mari de 200 mg.

Adulți cu insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici au fost determinați după administrarea unei doze unice de 200 mg emtricitabină capsule la 30 subiecți neinfecțați cu HIV, cu grade variabile de insuficiență renală. Subiecții au fost grupați în funcție de clearance-ul creatininei la momentul inițial (> 80 ml/min: funcție normală; 50-80 ml/min: insuficiență renală ușoară; 30-49 ml/min: insuficiență renală moderată; < 30 ml/min: insuficiență renală severă; < 15 ml/min: pacient anefric din punct de vedere funcțional, necesitând hemodializă).

Expunerea sistemică la emtricitabină (media ± deviația standard) a crescut de la $11,8 \pm 2,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, la subiecții cu funcție renală normală, la $19,9 \pm 1,1$, $25,0 \pm 5,7$ și $34,0 \pm 2,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv, severă.

La pacienții cu IRSF tratați prin hemodializă, aproximativ 30% din doza de emtricitabină a fost regăsită în lichidul de dializă în decursul unei perioade de dializă de 3 ore, care a început într-un interval de 1,5 ore de la administrarea dozei de emtricitabină (debit sanguin de 400 ml/min și debit al lichidului de dializă de aproximativ 600 ml/min).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la subiecții neinfecțați cu VHB și având grade variabile de insuficiență hepatică. În general, farmacocinetica emtricitabinei la subiecții infecțați cu VHB a fost similară celei observate la subiecții sănătoși și la subiecții infecțați cu HIV.

Vârsta

Nu sunt disponibile date farmacocinetice la pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani).

Sex

Deși valorile medii ale C_{max} și C_{min} , precum și valoarea medie a ASC au fost cu aproximativ 20% și, respectiv, 16% mai mari la pacienții de sex feminin comparativ cu pacienții de sex masculin, această diferență nu a fost considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

Origine etnică

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice dependente de originea etnică, importante din punct de vedere clinic.

Copii și adolescenți

În general, farmacocinetica emtricitabinei la sugari, copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 18 ani) este similară celei observate la adulți.

Valoarea medie a ASC, obținută la 77 sugari, copii și adolescenți tratați cu 6 mg emtricitabină/kg o dată pe zi, sub formă de soluție orală, sau cu 200 mg emtricitabină o dată pe zi, sub formă de capsule,

a fost similară cu valoarea medie a ASC, de 10,0 µg·h/ml, observată la 20 adulți tratați cu 200 mg capsule o dată pe zi.

În cadrul unui studiu deschis, non-comparativ, au fost obținute date farmacocinetice de la 20 nou-născuți proveniți din mame infectate cu HIV, care au primit 2 cicluri de tratament a câte 4 zile emtricitabină soluție orală, între prima săptămână de viață și 3 luni, în doză de 3 mg/kg, o dată pe zi. Această doză reprezintă jumătate din doza aprobată pentru sugarii cu vârsta de 4 luni și peste (6 mg/kg). Clearance-ul total aparent la starea de echilibru (CL/F) a crescut cu vârsta în decursul perioadei de 3 luni, cu o scădere corespunzătoare a ASC. Expunerea plasmatică la emtricitabină (ASC) la sugarii cu vârsta sub 3 luni, cărora li s-au administrat 3 mg/kg emtricitabină, o dată pe zi, a fost similară cu cea observată la adulții și copiii infectați cu HIV, cu vârsta de 4 luni și peste, la doze de 6 mg/kg pe zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice referitoare la emtricitabină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Aromă de caramel
Edetat disodic
Acid clorhidric
Parahidroxibenzoat de metil (E218)
Propilenglicol
Parahidroxibenzoat de n-propil (E216)
Hidroxid de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Sunset yellow (E110)
Apă purificată
Xilitol (E967)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După deschiderea flaconului: 45 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

După deschidere: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din tereftalat de polietilenă (TPE) de culoarea ambrei, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii. Ambalajul conține și o măsură dozatoare din polipropilenă a 30 ml cu gradații la 1,0 ml. Flaconul conține 170 ml soluție.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pacienții trebuie instruiți asupra faptului că soluția rămasă în flacon după 45 zile de la deschidere trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale sau returnată la farmacie.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/261/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 octombrie 2003
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 septembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Deținătorul acestei Autorizații de punere pe piață trebuie să informeze Comisia Europeană cu privire la planurile de comercializare pentru medicamentul autorizat prin această decizie.

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA DE FLACON ȘI CUTIA

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emtriva 200 mg capsule
emtricitabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține emtricitabină 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/261/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Emtriva [numai pe ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIA CU BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emtriva 200 mg capsule
emtricitabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține emtricitabină 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/261/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Emtriva [numai pe ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emtriva 200 mg capsule
emtricitabină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA DE FLACON ȘI CUTIA

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emtriva 10 mg/ml soluție orală
emtricitabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține emtricitabină 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține E110, E216, E218, sodiu și propilenglicol, pentru informații suplimentare, a se citi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

170 ml soluție orală.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După deschidere: Soluția trebuie utilizată în decurs de 45 zile. Se recomandă a se scrie pe ambalaj data la care medicamentul a fost scos din frigider.

Data deschiderii:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

După deschidere: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/261/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Emtriva [numai pe ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Emtriva 200 mg capsule emtricitabină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Emtriva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Emtriva
3. Cum să luați Emtriva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Emtriva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Emtriva și pentru ce se utilizează

Emtriva este un tratament împotriva infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la adulți, copii și sugari cu vârsta de 4 luni și peste. Emtriva 200 mg capsule este indicată doar la pacienții cu greutate de cel puțin 33 kg. Emtriva soluție orală este disponibilă pentru persoanele care au dificultăți la înghițirea capsulelor de Emtriva.

Emtriva conține substanța activă *emtricitabină*. Această substanță activă este un medicament *antiretroviral* utilizat în tratamentul infecției cu HIV. Emtricitabina este un *inhibitor nucleozidic de reverstranscriptază* (transcriptaza inversă) (INRT) care acționează prin interferarea cu mecanismul normal de acțiune al unei enzime (reverstranscriptaza) care este esențială pentru ca virusul HIV să se poată reproduce. Emtriva poate scădea cantitatea de virus HIV din sânge (încărcătura virală). De asemenea, poate ajuta la creșterea numărului de celule T numite celule CD4. Pentru tratamentul infecției cu HIV, Emtriva trebuie întotdeauna asociată cu alte medicamente.

Acest medicament nu vindecă infecția cu HIV. În timp ce luați Emtriva puteți dezvolta în continuare infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Emtriva

Nu luați Emtriva

- **Dacă sunteți alergic** la emtricitabină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

→ **Dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați suferit de boli de rinichi** sau dacă analizele au indicat că aveți probleme cu rinichii. Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră

vă poate solicita analize de sânge pentru evaluarea funcției rinichilor și vă poate recomanda să luați capsulele mai rar sau vă poate prescrie Emtriva soluție orală. De asemenea, medicul dumneavoastră poate solicita analize de sânge pe durata tratamentului, pentru a vă monitoriza rinichii.

- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți vârsta peste 65 ani.** Emtriva nu a fost studiată la pacienții cu vârsta peste 65 ani. Dacă aveți vârsta peste 65 ani și vi se prescrie Emtriva, medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu atenție.
- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă ați suferit de o boală de ficat în trecut, inclusiv hepatită.** Pacienții cu boli de ficat, inclusiv hepatită B sau C cronică, aflați în tratament cu medicamente antiretrovirale, prezintă un risc mai mare de complicații hepatice severe și care se pot finaliza cu deces. Dacă aveți o infecție cu virusul hepatitic B, medicul dumneavoastră va evalua atent ce regim de tratament vi se potrivește cel mai bine. Dacă aveți boli de ficat sau istoric de infecție cronică cu virus hepatitic B, medicul dumneavoastră vă poate efectua analize de sânge pentru monitorizarea atentă a funcției ficatului.
- **Aveți grijă la infecții.** Dacă sunteți într-un stadiu avansat al bolii HIV (SIDA) și aveți și o altă infecție, puteți dezvolta inflamații sau simptomele unei infecții se pot agrava atunci când începeți tratamentul cu Emtriva. Acestea pot fi semne care indică faptul că sistemul imunitar îmbunătățit luptă împotriva infecției. Dacă observați semne de inflamație sau infecție imediat după ce ați început să luați Emtriva, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

- **Afecțiuni ale oaselor.** Unii dintre pacienții care au primit un tratament antiretroviral combinat pot prezenta o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata tratamentului antiretroviral combinat, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, genunchiului și umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu dați Emtriva sugarilor cu vârsta sub 4 luni.

Emtriva împreună cu alte medicamente

Nu trebuie să luați Emtriva dacă luați deja alte medicamente care conțin emtricitabină sau lamivudină, care sunt de asemenea folosite în tratamentul infecției cu HIV, decât la recomandarea medicului.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu întrerupeți tratamentul fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă ați luat Emtriva în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ai căror mame au luat INRT în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV a fost mai mare decât riscul de a prezenta reacții adverse.

Nu alăptați dacă luați Emtriva, deoarece substanța activă din acest medicament trece în laptele matern.

Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să **discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Emtriva poate provoca amețeli. Dacă aveți amețeli în timpul tratamentului cu Emtriva, **nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje**.

3. Cum să luați Emtriva

- **Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul.** Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de:

- **Adulți: o capsulă de 200 mg în fiecare zi, luată cu sau fără alimente.** Înghițiți capsula cu un pahar cu apă.
- **Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani**, cu greutate de cel puțin 33 kg și care pot înghiți capsule: o capsulă de 200 mg în fiecare zi, luată cu sau fără alimente.

Pentru sugari cu vârsta peste 4 luni, copii și pacienți care nu pot înghiți capsule, precum și pentru pacienți cu probleme de rinichi, Emtriva este disponibilă și sub formă de lichid (soluție orală). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți dificultăți la înghițirea capsulelor.

- **Luați întotdeauna doza recomandată de medicul dumneavoastră** pentru a fi sigur de eficacitatea totală a medicamentului și pentru a reduce riscul de apariție a rezistenței la tratament. Nu modificați doza decât la recomandarea medicului dumneavoastră.
- **Dacă aveți probleme cu rinichii**, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați Emtriva mai rar.
- **Medicul dumneavoastră vă va prescrie Emtriva în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.** Vă rugăm să citiți și prospectele incluse în ambalajul celorlalte medicamente antiretrovirale, pentru a ști cum trebuie luate aceste medicamente.

Dacă luați mai mult Emtriva decât trebuie

Dacă luați din greșeală prea multe capsule de Emtriva, luați legătura cu medicul dumneavoastră sau cu cel mai apropiat serviciu de urgență pentru recomandări. Țineți la îndemână ambalajul medicamentului pentru a descrie cu ușurință ce ați luat.

Dacă uitați să luați Emtriva

Este important să nu uitați să luați nicio doză de Emtriva.

Dacă totuși uitați să luați o doză de Emtriva și realizați acest lucru în interval de mai puțin de 12 ore de la momentul în care ar fi trebuit să luați doza în mod obișnuit, luați doza uitată cât de repede posibil și apoi luați următoarea doză la ora obișnuită.

Dacă este aproape timpul (mai puțin de 12 ore) pentru doza următoare, nu mai luați doza pe care ați uitat-o. Așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa capsula uitată.

Dacă aveți senzație de rău (vărsături)

Dacă a trecut mai puțin de o oră de când ați luat Emtriva, luați o altă capsulă. Nu este necesar să luați altă capsulă dacă v-ați simțit rău și ați vărsat la mai mult de o oră după ce ați luat Emtriva.

Dacă încetați să luați Emtriva

- **Nu încetați să luați Emtriva fără să fi discutat mai întâi cu medicul dumneavoastră.** Întreruperea tratamentului cu Emtriva poate reduce eficacitatea tratamentului anti-HIV recomandat de medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe tratamentul, mai ales dacă aveți reacții adverse sau aveți orice altă boală. Discutați din nou cu medicul dumneavoastră înainte de a reîncepe să luați Emtriva capsule.
- **Dacă aveți atât infecție cu HIV cât și cu virusul hepatitic B**, este deosebit de important să nu întrerupeți tratamentul cu Emtriva fără să fi discutat mai întâi cu medicul. Unii pacienți au avut analize de sânge sau simptome care indicau agravarea hepatitei după întreruperea tratamentului cu Emtriva. Este posibil să fie nevoie să faceți analize de sânge timp de câteva luni după întreruperea tratamentului. La unii pacienți cu boală de ficat avansată sau cu ciroză nu se recomandă oprirea tratamentului, deoarece acest lucru poate determina agravarea hepatitei.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră în cazul în care observați simptome noi sau neobișnuite după întreruperea tratamentului, mai ales simptome pe care le considerați a fi datorate hepatitei B.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare din următoarele reacții adverse:

Cele mai frecvente reacții adverse

Reacțiile adverse următoare sunt **foarte frecvente** (acestea pot afecta cel puțin 10 din 100 pacienți):

- dureri de cap, diaree, senzație de rău (greață)
- dureri musculare și slăbiciune musculară (dacă valorile creatinkinazei din sânge sunt crescute)

Alte reacții adverse posibile

Reacțiile adverse următoare sunt **frecvente** (acestea pot afecta până la 10 din 100 pacienți):

- amețeli, slăbiciune, tulburări de somn, vise anormale
- stare de rău (vărsături), probleme de digestie ducând la disconfort după masă, dureri de stomac
- erupții pe piele (inclusiv pete roșii, însoțite uneori de vezicule și umflarea pielii), care pot fi determinate de reacții alergice, mâncărime, modificarea culorii pielii, inclusiv apariția unor pete de culoare închisă
- dureri

De asemenea, analizele pot indica:

- număr scăzut al celulelor albe din sânge (scăderea numărului de celule albe din sânge vă poate face vulnerabil la infecții)
- valori crescute ale trigliceridelor (acizi grași), bilei sau zahărului din sânge
- probleme ale ficatului și pancreasului

Reacțiile adverse următoare sunt **mai puțin frecvente** (acestea pot afecta până la 1 din 100 pacienți):

- anemie (număr scăzut al celulelor roșii din sânge)
- umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului

Alte reacții adverse posibile

La copiii cărora li s-a administrat emtricitabină s-a observat foarte frecvent **modificarea culorii pielii**, inclusiv apariția unor pete de culoare închisă și frecvent **anemie** (număr scăzut al celulelor roșii din sânge). Dacă producția de celule roșii din sânge este scăzută, copilul poate avea simptome de oboseală sau dificultăți respiratorii.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Emtriva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon, pe blister și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Emtriva

- **Substanța activă este emtricitabina.** Fiecare capsulă de Emtriva conține emtricitabină 200 mg.
- **Celelalte componente sunt:**

Conținutul capsulei: celuloză microcristalină (E460), crospovidonă, stearat de magneziu (E572), povidonă (E1201)

Învelișul capsulei: gelatină, indigotină (E132), dioxid de titan (E171)

Cerneala pentru inscripționare conține: oxid negru de fier (E172), shellac (E904)

Cum arată Emtriva și conținutul ambalajului

Capsulele de Emtriva au un corp opac, alb și un cap opac, albastru deschis. Fiecare capsulă are inscripționat cu cerneală neagră „200 mg” pe cap și „GILEAD” și [logo-ul Gilead] pe corp. Emtriva este furnizată în flacoane sau cutii cu blistere conținând 30 capsule.

Emtriva este disponibilă și sub formă de soluție orală pentru utilizare la copiii și sugari cu vârsta de 4 luni și peste, la pacienții cu dificultăți la înghițire și la pacienții cu probleme de rinichi. Pentru Emtriva 10 mg/ml soluție orală există un prospect separat.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Franța

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

Hrvatska

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

Irlanda

Gilead Sciences Ltd.
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

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

Portugalia

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Emtriva 10 mg/ml soluție orală emtricitabină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Emtriva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Emtriva
3. Cum să luați Emtriva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Emtriva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Emtriva și pentru ce se utilizează

Emtriva este un tratament împotriva infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la adulți, copii și sugari cu vârsta de 4 luni și peste. Emtriva soluție orală este adecvată în mod special pentru persoane care au dificultăți la înghițirea capsulelor de Emtriva.

Emtriva conține substanța activă *emtricitabină*. Această substanță activă este un medicament *antiretroviral* utilizat în tratamentul infecției cu HIV. Emtricitabina este un *inhibitor nucleozidic de reverstranscriptază* (transcriptaza inversă) (INRT) care acționează prin interferarea cu mecanismul normal de acțiune al unei enzime (reverstranscriptaza) care este esențială pentru ca virusul HIV să se poată reproduce. Emtriva poate scădea cantitatea de virus HIV din sânge (încărcătura virală). De asemenea, poate ajuta la creșterea numărului de celule T numite celule CD4. Pentru tratamentul infecției cu HIV, Emtriva trebuie întotdeauna asociată cu alte medicamente.

Acest medicament nu vindecă infecția cu HIV. În timp ce luați Emtriva puteți dezvolta în continuare infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Emtriva

Nu luați Emtriva

- **Dacă sunteți alergic** la emtricitabină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

→ **Dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați suferit de boli de rinichi** sau dacă analizele au indicat că aveți probleme cu rinichii. Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră vă poate solicita analize de sânge pentru evaluarea funcției rinichilor și vă poate recomanda să

luați o doză redusă de soluție orală sau vă poate prescrie Emtriva capsule. De asemenea, medicul dumneavoastră poate solicita analize de sânge pe durata tratamentului, pentru a vă monitoriza rinichii.

- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți vârsta peste 65 ani.** Emtriva nu a fost studiată la pacienții cu vârsta peste 65 ani. Dacă aveți vârsta peste 65 ani și vi se prescrie Emtriva, medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu atenție.
- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă ați suferit de o boală de ficat în trecut, inclusiv hepatită.** Pacienții cu boli de ficat, inclusiv hepatită B sau C cronică, aflați în tratament cu medicamente antiretrovirale, prezintă un risc mai mare de complicații hepatice severe și care se pot finaliza cu deces. Dacă aveți o infecție cu virusul hepatitic B, medicul dumneavoastră va evalua atent ce regim de tratament vi se potrivește cel mai bine. Dacă aveți boli de ficat sau istoric de infecție cronică cu virus hepatitic B, medicul dumneavoastră vă poate efectua analize de sânge pentru monitorizarea atentă a funcției ficatului.
- **Aveți grijă la infecții.** Dacă sunteți într-un stadiu avansat al bolii HIV (SIDA) și aveți și o altă infecție, puteți dezvolta inflamații sau simptomele unei infecții se pot agrava atunci când începeți tratamentul cu Emtriva. Acestea pot fi semne care indică faptul că sistemul imunitar îmbunătățit luptă împotriva infecției. Dacă observați semne de inflamație sau infecție imediat după ce ați început să luați Emtriva, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

- **Afecțiuni ale oaselor.** Unii dintre pacienții care au primit un tratament antiretroviral combinat pot prezenta o afecțiune a oaselor numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata tratamentului antiretroviral combinat, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, genunchiului și umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu dați Emtriva sugarilor cu vârsta sub 4 luni.

Emtriva împreună cu alte medicamente

Nu trebuie să luați Emtriva dacă luați deja alte medicamente care conțin emtricitabină sau lamivudină, care sunt de asemenea folosite în tratamentul infecției cu HIV, decât la recomandarea medicului.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu întrerupeți tratamentul fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă ați luat Emtriva în timpul sarcinii, medicul vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ai căror mame au luat INRT în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV a fost mai mare decât riscul de a prezenta reacții adverse.

Nu alăptați dacă luați Emtriva, deoarece substanța activă din acest medicament trece în laptele matern.

Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să **discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Emtriva poate provoca amețeli. Dacă aveți amețeli în timpul tratamentului cu Emtriva, **nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje**.

Emtriva soluție orală conține:

Colorantul sunset yellow (E110) poate determina reacții alergice. Componentele parahidroxibenzoat de metil (E218) și parahidroxibenzoat de n-propil (E216) pot determina reacții alergice (posibil de tip întârziat). Acest medicament conține 38 mg sodiu (componenta principală din sarea de gătit/de masă) în fiecare doză de 24 ml. Aceasta este echivalentă cu 1,8% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține de asemenea 480 mg propilenglicol per fiecare 24 ml (doza unică maximă), care este echivalent cu 12 mg/kg și zi.

3. Cum să luați Emtriva

- **Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul.** Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de:

- **Adulți:** Medicul dumneavoastră vă va recomanda doza corectă de Emtriva soluție orală pe care urmează să o luați. Emtriva soluție orală se poate lua cu sau fără alimente.
- **Sugari, copii și adolescenți cu greutate de 40 kg sau mai puțin:** doza de Emtriva 10 mg/ml soluție orală se calculează în funcție de greutatea dumneavoastră. Tabelul de mai jos prezintă exemple de greutate și dozele și volumele corespunzătoare de soluție orală care trebuie luate în fiecare zi:

Greutate (kg)	Zilnic	
	Doza de emtricitabină (mg)	Cantitatea de soluție de 10 mg/ml care trebuie luată (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

Asigurați-vă că înțelegeți cum se măsoară și se administrează cantitatea corectă de soluție orală, în funcție de greutatea persoanei tratate. Folosiți măsura dozatoare disponibilă în ambalaj, pentru a măsura doza corectă. Măsura dozatoare este marcată cu linii, fiecare linie indicând un ml de soluție.

Dacă nu sunteți sigur ce cantitate de Emtriva trebuie să luați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- **Luați întotdeauna doza recomandată de medicul dumneavoastră** pentru a fi sigur de eficacitatea totală a medicamentului și pentru a reduce riscul de apariție a rezistenței la tratament. Nu modificați doza decât la recomandarea medicului dumneavoastră.
- **Dacă aveți probleme cu rinichii**, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați Emtriva mai rar.
- **Medicul dumneavoastră vă va prescrie Emtriva în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.** Vă rugăm să citiți și prospectele incluse în ambalajul celorlalte medicamente antiretrovirale, pentru a ști cum trebuie luate aceste medicamente.

Emtriva este disponibilă și sub formă de capsule. Acestea sunt indicate doar pentru pacienții cu greutate de cel puțin 33 kg, care pot înghiți capsule. După administrarea unei capsule de Emtriva de 200 mg, concentrațiile din sânge ale medicamentului sunt similare cu cele obținute după administrarea a 24 ml de soluție orală. Dacă doriți să treceți de la tratamentul cu Emtriva soluție orală la tratamentul cu Emtriva capsule, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Emtriva decât trebuie

Dacă luați din greșeală prea multă soluție orală de Emtriva, luați legătura cu medicul dumneavoastră sau cu cel mai apropiat serviciu de urgență pentru recomandări. Țineți la îndemână flaconul cu soluție orală pentru a descrie cu ușurință ce medicament ați luat.

Dacă uitați să luați Emtriva

Este important să nu uitați să luați nicio doză de Emtriva.

Dacă totuși uitați să luați o doză de Emtriva și realizați acest lucru în interval de mai puțin de 12 ore de la momentul în care ar fi trebuit să luați doza în mod obișnuit, luați doza uitată cât de repede posibil și apoi luați următoarea doză la ora obișnuită.

Dacă este aproape timpul (mai puțin de 12 ore) pentru doza următoare, nu mai luați doza pe care ați uitat-o. Așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți senzație de rău (vărsături)

Dacă a trecut mai puțin de o oră de când ați luat Emtriva, luați o altă doză. Nu este necesar să luați o altă doză dacă v-ați simțit rău și ați vărsat la mai mult de o oră după ce ați luat Emtriva.

Dacă încetați să luați Emtriva

- **Nu încetați să luați Emtriva fără să fi discutat mai întâi cu medicul dumneavoastră.** Întreruperea tratamentului cu Emtriva poate reduce eficacitatea tratamentului anti-HIV recomandat de medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe tratamentul, mai ales dacă aveți reacții adverse sau aveți orice altă boală. Discutați din nou cu medicul dumneavoastră înainte de a reîncepe să luați Emtriva soluție orală.
- **Dacă aveți atât infecție cu HIV cât și cu virusul hepatitic B**, este deosebit de important să nu întrerupeți tratamentul cu Emtriva fără să fi discutat mai întâi cu medicul. Unii pacienți au avut analize de sânge sau simptome care indicau agravarea hepatitei după întreruperea tratamentului cu Emtriva. Este posibil să fie nevoie să faceți analize de sânge timp de câteva luni după întreruperea tratamentului. La unii pacienți cu boală de ficat avansată sau cu ciroză nu se recomandă oprirea tratamentului, deoarece acest lucru poate determina agravarea hepatitei.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră în cazul în care observați simptome noi sau neobișnuite după întreruperea tratamentului, mai ales simptome pe care le considerați a fi datorate hepatitei B.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare din următoarele reacții adverse:

Cele mai frecvente reacții adverse

Reacțiile adverse următoare sunt **foarte frecvente** (acestea pot afecta cel puțin 10 din 100 pacienți):

- dureri de cap, diaree, senzație de rău (greață)
- dureri musculare și slăbiciune musculară (dacă valorile creatinkinazei din sânge sunt crescute)

Alte reacții adverse posibile

Reacțiile adverse următoare sunt **frecvente** (acestea pot afecta până la 10 din 100 pacienți):

- amețeli, slăbiciune, tulburări de somn, vise anormale
- stare de rău (vărsături), probleme de digestie ducând la disconfort după masă, dureri de stomac
- erupții pe piele (inclusiv pete roșii, însoțite uneori de vezicule și umflarea pielii), care pot fi determinate de reacții alergice, mâncărime, modificarea culorii pielii, inclusiv apariția unor pete de culoare închisă
- dureri

De asemenea, analizele pot indica:

- număr scăzut al celulelor albe din sânge (scăderea numărului de celule albe din sânge vă poate face vulnerabil la infecții)
- valori crescute ale trigliceridelor (acizi grași), bilei sau zahărului din sânge
- probleme ale ficatului și pancreasului

Reacțiile adverse următoare sunt **mai puțin frecvente** (acestea pot afecta până la 1 din 100 pacienți):

- anemie (număr scăzut al celulelor roșii din sânge)
- umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului

Alte reacții adverse posibile

La copiii cărora li s-a administrat emtricitabină s-a observat foarte frecvent **modificarea culorii pielii**, inclusiv apariția unor pete de culoare închisă și frecvent **anemie** (număr scăzut al celulelor roșii din sânge). Dacă producția de celule roșii din sânge este scăzută, copilul poate avea simptome de oboseală sau dificultăți respiratorii.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Emtriva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C) până la deschidere.

După deschiderea flaconului, a nu se păstra la temperaturi peste 25°C. Conținutul flaconului trebuie utilizat în decurs de 45 zile de la prima deschidere. Se recomandă a se scrie pe ambalaj data la care medicamentul a fost scos din frigider.

În cazul în care în flacon mai rămâne soluție după 45 zile de la prima deschidere, aceasta trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale sau returnată la farmacie.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Emtriva

- **Substanța activă este emtricitabina.** Un ml de soluție orală Emtriva conține emtricitabină 10 mg (10 mg/ml).
- **Celelalte componente sunt:** aromă de caramel, edetat disodic, acid clorhidric, parahidroxibenzoat de metil (E218), propilenglicol, parahidroxibenzoat de n-propil (E216), hidroxid de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, sunset yellow (E110), apă purificată, xilitol (E967).

Cum arată Emtriva și conținutul ambalajului

Soluția orală de Emtriva este limpede, de culoare portocaliu până la portocaliu închis, furnizată în flacoane de 170 ml prevăzute cu o măsură dozatoare.

Emtriva este disponibilă și sub formă de capsule. Acestea sunt indicate doar pentru pacienții cu greutate de cel puțin 33 kg, care pot înghiți capsule. Pentru Emtriva 200 mg capsule există un prospect separat.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel.: + 43 1 260 830

Espania

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

Franța

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

Hrvatska

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

Irlanda

Gilead Sciences Ltd.
Tel.: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugalia

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.