

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Emtriva 200 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka trda kapsula vsebuje 200 mg emtricitabina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula.

Vsaka kapsula ima belo neprosojno telo s svetlo modrim neprosojnim pokrovčkom dimenzije 19,4 mm x 6,9 mm. Na vsaki kapsuli je na pokrovčku odtisnjeno "200 mg" in na telesu "GILEAD" ter [Gilead logo]. Oba odtisa sta črne barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Emtriva v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili je indicirano za zdravljenje odraslih in otrok, starih 4 mesece in več, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti-1 (HIV-1).

Indikacija temelji na študijah bolnikov, ki se zdravijo prvič in bolnikov, ki se zdravijo že dalj časa ter imajo stabilno stanje virusa v telesu. Z uporabo zdravila Emtriva pri bolnikih, pri katerih dotedanji ali večkratni režim zdravljenja ni bil uspešen ni izkušenj (glejte poglavje 5.1).

Pri določanju novega režima zdravljenja pri bolnikih z neuspešnim predhodnim protiretrovirusnim režimom je potrebno posebno pozornost nameniti vzorcem mutacij kot posledic uporabe različnih zdravil in poteku zdravljenj pri posameznem bolniku. Kadar je le mogoče, je predhodno priporočljivo opraviti test rezistence.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo mora izvajati zdravnik, ki že ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Odmerjanje

Emtriva 200 mg trde kapsule se lahko uporablja s hrano ali brez.

Odrasli: Priporočeni odmerek zdravila Emtriva je ena 200 mg trda kapsula, peroralno, enkrat dnevno.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Emtriva v roku 12 ur od časa, ko ga običajno vzame, naj bolnik vzame zdravilo Emtriva s hrano ali brez takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljuje s svojim običajnim režimom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Emtriva za več kot 12 ur in je že skoraj čas za naslednji odmerek, naj bolnik ne nadomesti izpuščenega odmerka in preprosto nadaljuje z jemanjem po običajnem režimu odmerjanja.

Če bolnik v roku 1 ure od jemanja zdravila Emtriva bruha, naj vzame drugi odmerek. Če bolnik bruha več kot 1 uro po jemanju zdravila Emtriva, ne rabi vzeti drugega odmerka.

Posebne populacije

Starostniki: Ni razpoložljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporabe pri bolnikih, starejših od 65 let. Vendar za odrasle ni potrebno prilagajanje priporočenega dnevnega odmerka razen v primeru ledvične insuficience.

Ledvična insuficienca: Emtricitabin se izloča preko ledvic in izpostavljenost emtricitabinu je pomembno narasla pri bolnikih z ledvično insuficienco (glejte poglavje 5.2). Pri vseh bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min je potrebno prilagoditi odmerek ali interval odmerjanja (glejte poglavje 4.4).

Spodnja preglednica 1 prikazuje smernice prilagoditve intervala odmerjanja za 200 mg trde kapsule glede na stopnjo ledvične insuficience. Varnost in učinkovitost teh prilagoditev intervala odmerjanja na vsakih 72 ali 96 ur pri bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min še nista bili klinično ovrednoteni. Zaradi tega je potrebno pri teh bolnikih pozorno spremljati klinični odziv na zdravljenje in ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z ledvično insuficienco so lahko zdravljeni tudi z Emtriva 10 mg/ml peroralno raztopino za zagotovitev zmanjšane dnevnega odmerka emtricitabina. Prosimo, upoštevajte povzetek glavnih značilnosti Emtriva 10 mg/ml peroralne raztopine.

Preglednica 1: Smernice intervala odmerjanja 200 mg trdih kapsul, prilagojene očistku kreatinina

	Očistek kreatinina (ml/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (funkcionalno anefričen, zahteva intermitentno hemodializo)*
Priporočen interval odmerjanja za 200 mg trde kapsule	Ena 200 mg trda kapsula vsakih 24 ur	Ena 200 mg trda kapsula vsakih 72 ur	Ena 200 mg trda kapsula vsakih 96 ur

* Predpostavlja 3-urno hemodializo trikrat tedensko, z začetkom vsaj 12 ur po uporabi zadnjega odmerka emtricitabina.

Pri bolnikih z ledvičnim obolenjem v zadnji fazi (*ESRD, end-stage renal disease*), z drugimi oblikami dialize, kot je npr. ambulantna peritonealna dializa, ni bilo raziskav. Zato priporočila o ustreznih odmerkih ni mogoče narediti.

Jetrna insuficienca: Podatkov o priporočenem odmerjanju za bolnike z jetrno insuficienco ni na voljo. Vendar pa je, ob upoštevanju minimalne presnove emtricitabina in izločanja preko ledvic, malo verjetno, da bi bila pri bolnikih z jetrno insuficienco potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 5.2).

Če se jemanje zdravila Emtriva prekine pri bolnikih s hkratno okužbo s HIV in z virusom hepatitisa B (HBV), je treba pri teh bolnikih skrbno nadzorovati znake poslabšanja hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija: Priporočeni odmerek zdravila Emtriva za otroke, stare 4 mesece ali več in mladostnike, stare do 18 let, s telesno težo najmanj 33 kg, ki lahko pogoltnejo trdo kapsulo, je ena 200 mg trda kapsula, peroralno, enkrat dnevno.

Ni podatkov glede učinkovitosti emtricitabina pri dojenčkih, mlajših od 4 mesecev, podatki glede varnosti emtricitabina pa so zelo omejeni. Zato se uporaba zdravila Emtriva pri bolnikih, mlajših od 4 mesecev ne priporoča (za farmakokinetične podatke v tej starostni skupini glejte poglavje 5.2).

Podatki o priporočenem odmerjanju za pediatrične bolnike z ledvično insuficienco niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Emtriva 200 mg trde kapsule se jemljejo enkrat dnevno, peroralno, s hrano ali brez.

Zdravilo Emtriva je pri dojenčkih, starih 4 mesece ali več, otrocih in bolnikih, ki ne morejo pogoltniti trdih kapsul ter bolnikih z ledvično insuficienco na voljo tudi v obliki 10 mg/ml peroralne raztopine. Prosimo, upoštevajte povzetek glavnih značilnosti Emtriva 10 mg/ml peroralne raztopine. Zaradi razlike v biološki uporabnosti emtricitabina, uporabljenega v obliki trde kapsule ali v obliki peroralne raztopine, naj bi 240 mg emtricitabina, uporabljenega v obliki peroralne raztopine, zagotavljalo podoben plazemski nivo kot je opazen po uporabi emtricitabina v obliki ene 200 mg trde kapsule (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Emtricitabin se ne priporoča za samostojno terapijo pri zdravljenju okužbe z virusom HIV. Uporablja se mora v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Prosimo, upoštevajte tudi povzetek glavnih značilnosti drugih protiretrovirusnih zdravil kombiniranih pri zdravljenju.

Sočasna uporaba drugih zdravil

Zdravila Emtriva se ne sme jemati z nobenimi drugimi zdravili, ki vsebujejo emtricitabin ali zdravili, ki vsebujejo lamivudin.

Oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki se zdravijo z emtricitabinom ali s katerokoli drugo obliko protiretrovirusne terapije, se lahko še naprej razvijajo oportunistične okužbe in drugi zapleti okužbe z virusom HIV. Zato mora biti bolnik pod skrbnim kliničnim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s HIV povezanimi obolenji.

Ledvična funkcija

Emtricitabin se v glavnem izloča s pomočjo ledvic preko glomerularne filtracije in aktivne tubularne sekrecije. Izpostavljenost emtricitabinu se lahko pomembno poveča pri bolnikih z resno ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 30 ml/min), ki prejemajo dnevni odmerek 200 mg emtricitabina v obliki trdih kapsul ali 240 mg v obliki peroralne raztopine. Posledično je pri vseh bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min potrebna ali prilagoditev intervala odmerjanja (pri uporabi Emtriva 200 mg trdih kapsul) ali znižanje dnevnega odmerka emtricitabina (pri uporabi Emtriva 10 mg/ml peroralne raztopine). Varnost in učinkovitost smernic prilagoditve intervala odmerjanja, ki so predstavljene v poglavju 4.2, temeljita na farmakokinetičnih podatkih pri enkratnem odmerku in modeliranju ter še nista bili klinično ovrednoteni. Zato je potrebno pozorno nadzorovati klinični odziv na zdravljenje in ledvično funkcijo pri bolnikih, ki se zdravijo z emtricitabinom s podaljšanimi intervali odmerjanja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Posebno pozornost zahteva sočasna uporaba emtricitabina in zdravil, ki se izločajo iz telesa z aktivno tubularno sekrecijo, ker lahko takšna sočasna uporaba, zaradi kompeticije za to pot izločanja, vodi k povišanju serumskih koncentracij bodisi emtricitabina bodisi sočasno uporabljenega zdravila (glejte poglavje 4.5).

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Jetrna funkcija

Bolniki s predhodno jetrno disfunkcijo, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo povečano pogostnost motenj jetrne funkcije v času kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART). Te bolnike je potrebno opazovati v skladu s standardno prakso. Pri bolnikih s kronično okužbo s hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s CART, je povečana možnost resnega in potencialno usodnega neželenega delovanja jeter. V primeru spremljajočega antivirusnega zdravljenja okužbe s hepatitisom B ali C, upoštevajte prosimo ustrezen povzetek glavnih značilnosti za ta zdravila.

Če se opazi poslabšanje obolenja jeter pri teh bolnikih, je potrebno razmisliti o prekinitvi ali prenehanju tovrstnega zdravljenja.

Bolniki, ki so okuženi hkrati še s HBV

Emtricitabin je aktiven *in vitro* proti virusu HBV. Vendar pa so na voljo omejeni podatki o učinkovitosti in varnosti uporabe emtricitabina (v obliki 200 mg trde kapsule enkrat dnevno) pri bolnikih s hkratno okužbo s HIV in HBV. Uporaba emtricitabina pri bolnikih s kronično okužbo z virusom HBV povzroča enak vzorec mutacij v motivu YMDD, kot je opažen pri terapiji z lamivudinom. Mutacija YMDD povzroča odpornost tako na emtricitabin kot na lamivudin.

Bolnike s hkratno HIV in HBV okužbo je potrebno pozorneje opazovati in opraviti potrebne klinične in laboratorijske teste še vsaj nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja z emtricitabinom zaradi možnosti poslabšanja hepatitisa. Takšno poslabšanje je bilo opaženo po prekinitvi zdravljenja z emtricitabinom pri bolnikih z okužbo s HBV brez hkratne okužbe z virusom HIV in je bilo primarno odkrito s povišanjem serumskega nivoja alanin-aminotransferaze (ALT) z dodatnim ponovnim pojavom HBV DNA. Pri nekaterih od teh bolnikov je bila reaktivacija virusa HBV povezana s hujšo boleznijo jeter, vključno z dekompenzacijo in odpovedjo delovanja jeter. Ni dovolj dokazov, s katerimi bi določili, ali je ponoven začetek zdravljenja z emtricitabinom spremenil potek poslabšanja hepatitisa po zdravljenju. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo, prekinitev zdravljenja ni priporočena, saj eksacerbacije hepatitisa po zdravljenju lahko povzročijo jetrno dekompenzacijo.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri vključujejo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne mikobakterijske okužbe in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Starejši

Zdravila Emtriva niso proučevali pri bolnikih, starejših od 65 let. Verjetnost, da je ledvična funkcija pri starejših bolnikih zmanjšana, je večja, zato je pri zdravljenju starejših bolnikov z zdravilom Emtriva potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Poleg neželenih reakcij, ki so jih doživeli odrasli, sta se v kliničnih študijah s pediatričnimi bolniki, okuženimi z virusom HIV, pogosteje pojavili anemija in sprememba obarvanosti kože (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

In vitro emtricitabin ni inhibiral presnovnih reakcij kateregakoli od naslednjih vpletenih izooblik humanih CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4. Emtricitabin ni inhibiral delovanja encima za glukuronidacijo. Ob upoštevanju rezultatov tovrstnih *in vitro* poskusov in znanih poti izločanja emtricitabina je možnost CYP450 posredovanih interakcij, ki vključujejo emtricitabin skupaj z drugimi zdravili, majhna.

Ni klinično pomembnih interakcij, ko se emtricitabin uporablja skupaj z: indinavirom, zidovudinom, stavudinom, famciklovirom ali dizoproksiltenofoviratom fumaratom.

Emtricitabin se primarno izloča preko glomerularne filtracije in aktivne tubularne sekrecije. Z izjemo famciklovira in dizoproksiltenofovirata fumarata niso bili ovrednoteni učinki sočasne uporabe emtricitabina z zdravili, ki se izločajo po ledvični poti, ali z drugimi zdravili, za katera je znano, da vplivajo na ledvično funkcijo. Sočasna uporaba emtricitabina z zdravili, ki se izločajo z aktivno tubularno sekrecijo, lahko vodi v povišanje serumskih koncentracij emtricitabina ali sočasno uporabljenih zdravil zaradi kompeticije za to pot izločanja.

Ni kliničnih izkušenj o sočasni uporabi analogov citidina. Zaradi tega uporaba emtricitabina v kombinaciji z lamivudinom za zdravljenje okužbe z virusom HIV za sedaj še ni priporočljiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Manjše število podatkov pri nosečnicah (med 300 in 1.000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na malformacije ali fetoneonatalno toksičnost, povezane z emtricitabinom. Študije na živalih ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja. Če je potrebno, se lahko pretehta možnost uporabe emtricitabina med nosečnostjo.

Dojenje

Pokazalo se je, da se emtricitabin izloča v materino mleko. Podatki o učinku emtricitabina na dojene novorojence/otroke so nezadostni. Zato se zdravilo Emtriva med dojenjem ne sme uporabljati.

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih emtricitabina za ljudi. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov emtricitabina na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar je bolnike potrebno opozoriti, da se lahko v času zdravljenja z emtricitabinom pojavi omotica.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah odraslih bolnikov, okuženih z virusom HIV, so bile najpogostejše neželene reakcije na emtricitabin driska (14,0 %), glavobol (10,2 %), povišanje kreatin-kinaze (10,2 %) in navzea (10,0 %). Poleg neželenih reakcij, o katerih so poročali pri odraslih, so se v kliničnih študijah s pediatričnimi bolniki, okuženimi z virusom HIV, pogosteje pojavili anemija (9,5 %) in sprememba obarvanosti kože (31,8 %).

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Emtriva pri bolnikih s hkratno HIV in HBV okužbo je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Povzetek neželenih reakcij, prikazan v preglednici

Ugotavljanje neželenih reakcij iz podatkov kliničnih študij temelji na izkušnjah treh študij z odraslimi bolniki (n = 1.479) in treh pediatričnih študij (n = 169). V študijah z odraslimi bolniki je 1.039 bolnikov, ki se zdravijo prvič, in 440 bolnikov, ki se zdravijo že dalj časa, prejelo emtricitabin (n = 814) ali primerljivo zdravilo (n = 665) 48 tednov v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Neželene reakcije z domnevno (vsaj možno) zvezo z zdravljenjem pri odraslih bolnikih iz klinične študije in izkušenj v obdobju trženja zdravila so navedene spodaj v preglednici 2 glede na organske sisteme in frekvenco. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Frekvence so definirane kot zelo pogoste ($\geq 1/10$), pogoste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) ali občasne ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Preglednica 2: Povzetek neželenih reakcij, povezanih z emtricitabinom na podlagi izkušenj iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja zdravila

Pogostnost	Emtricitabin
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	
Pogosti:	nevtropenija
Občasni:	anemija ²
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	
Pogosti:	alergijska reakcija
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	
Pogosti:	hipertrigliceridemija, hiperglikemija
<i>Psihiatrične motnje:</i>	
Pogosti:	nespečnost, nenavadne sanje
<i>Bolezni živčevja:</i>	
Zelo pogosti:	glavobol
Pogosti:	omotica
<i>Bolezni prebavil:</i>	
Zelo pogosti:	driska, navzea
Pogosti:	zvišana amilaza vključno z zvišano pankreasno amilazo, povišanje serumske lipaze, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija

Pogostnost	Emtricitabin
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	
Pogosti:	povišanje serumske aspartat-aminotransferaze (AST) in/ali povešanje serumske ALT, hiperbilirubinemija
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	
Pogosti:	vezikulobulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, rdečica, pruritus, koprivnica, sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) ^{1,2}
Občasni:	angioedem ³
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	
Zelo pogosti:	povišanje kreatin-kinaze
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	
Pogosti:	bolečina, astenija

¹ Glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih reakcij za več podrobnosti.

² Anemija je bila pogosta in sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) je bila zelo pogosta pri uporabi emtricitabina pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.8, Pediatrična populacija).

³ To neželeno reakcijo, ki je bila opredeljena v okviru nadzora v obdobju trženja zdravila, niso opazili v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah pri odraslih ali pediatričnih bolnikih, okuženih z virusom HIV. Kategorija pogostnosti občasna je bila ocenjena s statističnim izračunom na podlagi skupnega števila bolnikov, izpostavljenih emtricitabinu v teh kliničnih študijah (n = 1.563).

Opis izbranih neželenih reakcij

Sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija): Sprememba obarvanosti kože, ki se kaže kot hiperpigmentacija zlasti na dlaneh in/ali podplatih, je bila povečini blage oblike, asimptomatična in klinično le malo pomembna. Mehanizem ni znan.

Presnovni parametri: Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije: Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza: Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Ugotavljanje neželenih reakcij pri pediatričnih bolnikih iz podatkov kliničnih študij temelji na izkušnjah treh pediatričnih študij (n = 169), v katerih so bili pediatrični bolniki, okuženi z virusom HIV, ki se zdravijo prvič (n = 123), in bolniki pediatrični, okuženi z virusom HIV, ki se zdravijo že dalj časa (n = 46), v starosti od 4 mesecev do 18 let, zdravljeni z emtricitabinom v kombinaciji z drugo protiretrovirusno učinkovino.

Poleg neželenih reakcij, o katerih so poročali pri odraslih (glejte poglavje 4.8, Povzetek neželenih reakcij, prikazan v preglednici), so pri pediatričnih bolnikih pogosteje opazili naslednje neželene reakcije: anemija je bila pogosta (9,5 %) in sprememba obarvanosti kože (zvečana pigmentacija) je bila zelo pogosta (31,8 %) pri pediatričnih bolnikih.

Druga(e) posebna(e) populacija(e)

Starejši: Zdravila Emtriva niso proučevali pri bolnikih, starejših od 65 let. Verjetnost, da je ledvična funkcija pri starejših bolnikih zmanjšana, je večja, zato je pri zdravljenju starejših bolnikov z zdravilom Emtriva potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z motnjami v delovanju ledvic: Emtricitabin se izloča preko ledvic in izpostavljenost emtricitabinu je pomembno narasla pri bolnikih z ledvično insuficienco. Pri vseh bolnikih z očištkom

kreatinina < 30 ml/min je potrebno prilagoditi odmerek ali interval odmerjanja (glejte poglavji 4.2, 4.4 in 5.2).

Bolniki s hkratno okužbo HIV/HBV: Neželene reakcije pri bolnikih, ki so hkrati okuženi še s HBV, so podobne tistim, ki jih imajo bolniki, okuženi z virusom HIV brez hkratne okužbe s HBV. Vendar je pri teh bolnikih, kot pričakovano, pogostejši porast AST in ALT, kot pri bolnikih, okuženih samo z virusom HIV.

Eksacerbacije hepatitisa po prekinitvi zdravljenja: Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so hkrati okuženi s HBV, se lahko po prekinitvi zdravljenja pokažejo znaki eksacerbacije hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Uporabo do maksimalno 1.200 mg emtricitabina spremljajo neželeni učinki, navedeni zgoraj (glejte poglavje 4.8).

Pri bolniku, ki je prejel prevelik odmerek zdravila, je potrebno biti pozoren na znake zastrupitve in če je potrebno, pričeti z osnovnim podpornim zdravljenjem zastrupitve.

Do 30 % odmerka emtricitabina se lahko odstrani s hemodializo. Ni znano, ali se lahko emtricitabin odstrani s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05AF09

Mehanizem delovanja in farmakodinamski učinki

Emtricitabin je sintetični nukleozidni analog citidina z učinkovanjem, ki je specifično HIV-1, HIV-2 in HBV.

Celični encimi fosforilirajo emtricitabin v emtricitabin 5'-trifosfat, ki kompetitivno inhibira HIV-1 reverzno transkriptazo, kar rezultira v prekinitvi verige DNA. Emtricitabin je šibek zaviralec sesalske DNA-polimeraze α , β in ϵ ter mitohondrijske DNA-polimeraze γ .

Emtricitabin ni izkazal citotoksičnosti za periferne mononuklearne krvne celice (*PBMC, peripheral blood mononuclear cells*), etabrirane limfocite, monocitne-makrofagne celične linije ali matične celice kostnega mozga pri *in vitro* pogojih. Toksičnost za mitohondrije pri *in vitro* ali *in vivo* pogojih ni bila dokazana.

Antivirusno učinkovanje in vitro: 50 % inhibitorna koncentracija (IC_{50}) vrednost emtricitabina proti laboratorijskim in kliničnim izolatom virusa HIV-1 je bila v razponu od 0,0013 do 0,5 $\mu\text{mol/l}$. V študijah kombinacije emtricitabina z zaviralci proteaz (*PI – protease inhibitors*), z nukleozidnimi, nukleotidnimi in ne-nukleozidnimi analogi zaviralcev HIV reverzne transkriptaze so opazili aditivne ali celo sinergistične učinke. Večina od teh študij ni bila opravljena na ljudeh.

Pri testih aktivnosti proti laboratorijskim sevom HBV je bila vrednost IC_{50} za emtricitabin v razponu od 0,01 do 0,04 $\mu\text{mol/l}$.

Rezistenca: Rezistenca virusa HIV-1 na emtricitabin se razvije kot posledica sprememb v kodonu 184 HIV reverzne transkriptaze, ki povzroči spremembo metionina v valin (opažen je bil tudi izoleucinski intermediat). Ta mutacija virusa HIV-1 je bila opažena *in vitro* in pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1.

Virusi odporni na emtricitabin, so bili navzkrižno odporni na lamivudin, a so ohranili občutljivost za druge nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (*NRTI*, *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) (zidovudin, stavudin, tenofovir, abacavir in didanozin), na vse ne-nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (*NNRTI*, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) in vse PI. Virusi, odporni na zidovudin, didanozin in NNRTI-je so obdržali svojo občutljivost za emtricitabin (IC_{50} = od 0,002 μ mol/l do 0,08 μ mol/l).

Klinična učinkovitost in varnost

Emtricitabin, v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami, vključno z analogi nukleozidov in učinkovinami, ki niso analogi nukleozidov ter PI, se je izkazal za učinkovito zdravilo pri zdravljenju okužbe z virusom HIV pri bolnikih, ki se zdravijo prvič in pri bolnikih, ki se zdravijo že dalj časa in imajo stabilno stanje virusa v telesu. Ni izkušenj z uporabo emtricitabina pri bolnikih, ki niso uspeli s dotedanjim režimom zdravljenja ali niso uspeli z različnimi režimi zdravljenja.

Pri odraslih, ki se s protiretrovirusnim zdravilom zdravijo prvič, je bil emtricitabin opazno močnejši od stavudina, ko sta bili obe zdravili uporabljeni v kombinaciji z didanozinom in efavirenzom v času 48-tedenskega zdravljenja. Fenotipska analiza ni pokazala bistvenih sprememb v občutljivosti za emtricitabin, razen če se je razvila mutacija M184V/I.

Pri virološko stabilnih odraslih, ki se zdravijo že dalj časa, se emtricitabin, v kombinaciji z NRTI (ali stavudinom ali zidovudinom) in PI ali NNRTI, ni obnesel slabše od lamivudina glede na delež odzivov (< 400 virionov/ml) v obdobju 48 tednov (77 % emtricitabin, 82 % lamivudin). V drugi študiji se je pri odraslih, ki se zdravijo dalj časa s PI osnovanim visoko aktivnim stabilnim protiretrovirusnim režimom zdravljenja (*HAART*, *highly active antiretroviral therapy*), v nadaljevanju naključno porazdeljeno uporabilo ali kombinirano protiretrovirusno zdravljenje z emtricitabinom ali pa so nadaljevali s PI-HAART režimom. V času 48-tedenskega režima zdravljenja, ki je vsebovalo emtricitabin, se je izkazal ekvivalentni delež bolnikov s HIV RNA < 400 virionov/ml (94 % z emtricitabinom proti 92 %) in večji delež bolnikov s HIV RNA < 50 virionov/ml (95 % emtricitabina proti 87 %) v primerjavi z bolniki, ki so nadaljevali s svojim PI-HAART režimom.

Pediatrična populacija

Pri dojenčkih in otrocih starejših od 4 mesecev je večina v 48. tednih dosegla ali ohranila popolno supresijo plazemske HIV-1 RNA (89 % je doseglo ≤ 400 virionov/ml in 77 % je doseglo ≤ 50 virionov/ml).

Ni kliničnih izkušenj z uporabo emtricitabina pri dojenčkih, mlajših od 4 mesecev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi emtricitabina se le-ta hitro in znatno absorbira in doseže najvišjo koncentracijo v plazmi v 1-2 urah. Pri 20 bolnikih z okužbo z virusom HIV, ki so prejeli 200 mg emtricitabina dnevno v obliki trdih kapsul, so bile koncentracije dinamičnega ravnovesja plazemskega emtricitabina sledeče: najvišja (C_{max}) $1,8 \pm 0,7$ μ g/ml, najnižja (C_{min}) $0,09 \pm 0,07$ μ g/ml in površina pod časovno krivuljo plazemske koncentracije v 24-urnem dozirnem intervalu (AUC), $10,0 \pm 3,1$ μ g·h/ml. Doseženo najnižje stanje dinamičnega ravnovesja plazemskih koncentracij (*steady-state trough plasma concentrations*) je bilo približno 4-krat nad *in vitro* IC_{90} vrednostmi za anti-HIV aktivnost.

Ocenjena absolutna biološka uporabnost emtricitabina, uporabljenega v obliki Emtriva 200 mg trde kapsule, je 93 % in ocenjena absolutna vrednost biološke uporabnosti emtricitabina, uporabljenega v obliki Emtriva 10 mg/ml peroralne raztopine, je 75 %.

V pilotski študiji pri otrocih in bioekvivalentni študiji pri odraslih je biološka uporabnost Emtriva 10 mg/ml peroralne raztopine predstavljala približno 80 % biološke uporabnosti Emtriva 200 mg trdih kapsul. Razlog za to razliko ni znan. Zaradi te razlike v biološki uporabnosti, naj bi 240 mg emtricitabina, uporabljenega v obliki peroralne raztopine, zagotavljalo podoben plazemski nivo kot je opazen po uporabi emtricitabina v obliki 200 mg trde kapsule. Torej lahko otroci s težo najmanj 33 kg, enkrat dnevno vzamejo ali eno 200 mg trdo kapsulo ali maksimalno dozo 240 mg (24 ml) peroralne raztopine.

Uporaba Emtriva 200 mg trdih kapsul hkrati z zelo mastnim obrokom ali uporaba Emtriva 10 mg/ml peroralne raztopine z malo mastnim ali zelo mastnim obrokom ni imela učinka na sistemsko izpostavljenost ($AUC_{0-\infty}$) emtricitabinu. Torej se lahko Emtriva 200 mg trda kapsula in Emtriva 10 mg/ml peroralna raztopina vzameta z ali brez hrane.

Porazdelitev

In vitro je bila vezava emtricitabina na humane plazemske proteine manj kot 4 % in je neodvisna od koncentracije v razponu med 0,02 in 200 µg/ml. Povprečna vrednost razmerja med plazemsko koncentracijo in koncentracijo v krvi je bila približno 1,0 in povprečna vrednost razmerja med koncentracijo v semenski tekočini in koncentracijo v plazmi je bila približno 4,0.

Po intravenozni uporabi emtricitabina je bil opažen volumen porazdelitve $1,4 \pm 0,3$ l/kg, kar nakazuje, da je emtricitabin v telesu široko distribuiran tako znotraj kot zunaj celičnega prostora.

Biotransformacija

Presnova emtricitabina je omejena. Biotransformacija emtricitabina vključuje oksidacijo tiolnega dela molekule, pri čemer nastanejo 3'-sulfoksid diastereomere (približno 9 % odmerka) in konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastane 2'-O-glukuronid (približno 4 % odmerka).

Emtricitabin ni inhibiral *in vitro* presnove zdravil s pomočjo kateregakoli od naslednjih humanih CYP450 izoenzimov: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4.

Emtricitabin tudi ni inhibiral uridin-5'-difosfoglukuronil-transferaze, encima, ki je odgovoren za glukuronidacijo.

Izločanje

Emtricitabin se primarno izloča preko ledvic – celoten odmerek se izolira iz urina (približno 86 %) in iz blata (približno 14 %). 13 % odmerka emtricitabina je iz urina izoliranega v obliki treh metabolitov. Sistemski očistek emtricitabina je v povprečju 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). Po peroralni uporabi zdravila je razpolovna doba emtricitabina približno 10 ur.

Linearnost/Nelinearnost

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina po enkratni ali večkratni uporabi so sorazmerne odmerku, in sicer v razponu odmerka med 25 in 200 mg.

Znotrajcelične farmakokinetične lastnosti: V kliničnih študijah je bila znotrajcelična razpolovna doba emtricitabin-trifosfata v PBMC 39 ur. Nivo znotrajceličnega trifosfata s količino zdravila narašča, vendar doseže svoj plato pri odmerku 200 mg ali več.

Odrasli z ledvično insuficienco

Farmakokinetični parametri so bili določeni po uporabi enega odmerka 200 mg emtricitabina v obliki trdih kapsul pri 30 osebah, ki niso bile okužene z virusom HIV in so imele različne stopnje ledvične insuficience. Osebe so bile razdeljene v skupine glede na osnovni očistek kreatinina (> 80 ml/min kot normalna funkcija; 50-80 ml/min kot blaga oslabelost; 30-49 ml/min kot zmerna oslabelost; < 30 ml/min kot resna oslabelost; < 15 ml/min kot funkcionalna anefričnost, ki zahteva hemodializo).

Pri osebah z normalno ledvično funkcijo znaša sistemska izpostavljenost emtricitabinu $11,8 \pm 2,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (povprečje $\pm$ standardni odklon) in naraste do $19,9 \pm 1,1$, $25,0 \pm 5,7$ ter do $34,0 \pm 2,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ pri bolnikih z blago, zmerno in resno oslabelostjo.

Pri bolnikih z ledvičnim obolenjem v zadnji fazi (*ESRD, end-stage renal disease*) na hemodializi je bilo približno 30 % odmerka emtricitabina pridobljenega v dializatu po 3 urah dialize, s katero je bolnik začel v roku 1,5 ure po uporabi emtricitabina (pretok krvi je 400 ml/min in pretok dializata je približno 600 ml/min).

Jetrna insuficienca

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina še niso bile proučevane na osebah, ki niso okužene s HBV virusom in z različnimi stopnjami jetrne insuficience. Na splošno je bila farmakokinetika emtricitabina pri osebah, okuženih z virusom HBV, zelo podobna tisti pri zdravih osebah in osebah, okuženih z virusom HIV.

Starost

Farmakokinetični podatki zdravila pri starostnikih (starih nad 65 let), niso na razpolago.

Spol

Čeprav je bila povprečna vrednost $C_{\max}$ in $C_{\min}$ pri ženskah višja za približno 20 % in povprečna vrednost AUC višja za 16 % kot pri moških, ta razlika ni klinično pomembna.

Etnična pripadnost

Ni bilo identificirane klinično pomembne farmakokinetične razlike glede na etnično pripadnost.

Pediatrska populacija

Na splošno so farmakokinetične lastnosti emtricitabina pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih (v starosti od 4 mesecev do 18 let) podobne tistim, ki so bile opažene pri odraslih.

Povprečna vrednost AUC pri 77 dojenčkih, otrocih in mladostnikih, ki so dobivali 6 mg/kg emtricitabina v obliki peroralne raztopine enkrat dnevno ali 200 mg emtricitabina v obliki trdih kapsul enkrat dnevno je bila podobna povprečni vrednosti AUC $10,0 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ pri 20 odraslih, ki so dobivali 200 mg trde kapsule enkrat dnevno.

V odprti, neprimerjalni študiji so pridobili farmakokinetične podatke pri 20 novorojencih mater, okuženih z virusom HIV, ki so prejeli dva 4-dnevna cikla emtricitabina v obliki peroralne raztopine, od prvega tedna do 3 mesecev starosti z odmerkom 3 mg/kg enkrat dnevno. To je polovica odmerka, odobrenega za dojenčke, stare 4 mesece ali več (6 mg/kg). Opažen skupni telesni očišček pri stanju dinamičnega ravnovesja (CL/F) se je v tem trimesečnem obdobju s starostjo večal, vrednost AUC pa se je ustrezno manjšala. Plazemska izpostavljenost emtricitabinu (AUC) pri dojenčkih, starih do 3 mesece, ki so prejeli 3 mg/kg emtricitabina enkrat dnevno, je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri odraslih in otrocih, starih 4 mesece ali več, okuženih z virusom HIV, ki so prejeli dnevne odmerke 6 mg/kg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o emtricitabinu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

krospovidon

magnezijev stearat (E572)

mikrokristalna celuloza (E460)

povidon (E1201)

Ovojnica kapsule

želatina

indigotin (E132)

titanov dioksid (E171)

Vsebina črnila

črn železov oksid (E172)

šelak (E904)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Plastenka

4 leta

Pretisni omot

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE)s polipropilensko za otroke varno zaporko, ki vsebuje 30 trdih kapsul.

Pretisni omot je narejen iz poliklorotrifluoretilena (PCTFE)/polietilena (PE)/polivinilklorida (PVC)/aluminija. Vsak pretisni omot vsebuje 30 trdih kapsul.

Velikost pakiranja: 30 trdih kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/03/261/001

EU/1/03/261/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. oktober 2003

Datum zadnjega podaljšanja: 22. september 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Emtriva 10 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml Emtriva peroralne raztopine vsebuje 10 mg emtricitabina.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Vsak odmerek (24 ml) vsebuje 36 mg metilparahidroksibenzoata (E218), 3,6 mg propilparahidroksibenzoata (E216), 1,2 mg oranžnega FCF (E110), 480 mg propilenglikola in 38 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralna raztopina.

Prozorna raztopina je oranžne do temno oranžne barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Emtriva v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili je indicirano za zdravljenje odraslih in otrok, starih 4 mesece in več, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti-1 (HIV-1).

Indikacija temelji na študijah bolnikov, ki se zdravijo prvič in bolnikov, ki se zdravijo že dalj časa ter imajo stabilno stanje virusa v telesu. Z uporabo zdravila Emtriva pri bolnikih, pri katerih dotedanji ali večkratni režim zdravljenja ni bil uspešen ni izkušenj (glejte poglavje 5.1).

Pri določanju novega režima zdravljenja pri bolnikih z neuspešnim predhodnim protiretrovirusnim režimom je potrebno posebno pozornost nameniti vzorcem mutacij kot posledic uporabe različnih zdravil in poteku zdravljenja pri posameznem bolniku. Kadar je le mogoče, je predhodno priporočljivo opraviti test rezistence.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo mora izvajati zdravnik, ki že ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Odmerjanje

Emtriva 10 mg/ml peroralna raztopina se lahko jemlje s hrano ali brez. Merica je priložena (glejte poglavje 6.5).

Odrasli: Priporočen odmerek Emtriva 10 mg/ml peroralne raztopine je 240 mg (24 ml) enkrat dnevno.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Emtriva v roku 12 ur od časa, ko ga običajno vzame, naj bolnik vzame zdravilo Emtriva s hrano ali brez takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljuje s svojim običajnim režimom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Emtriva za več kot 12 ur in je že skoraj čas

za naslednji odmerek, naj bolnik ne nadomesti izpuščenega odmerka in preprosto nadaljuje z jemanjem po običajnem režimu odmerjanja.

Če bolnik v roku 1 ure od jemanja zdravila Emtriva bruha, naj vzame drugi odmerek. Če bolnik bruha več kot 1 uro po jemanju zdravila Emtriva, ne rabi vzeti drugega odmerka.

Emtriva 200 mg trde kapsule so na voljo odraslim, mladostnikom in otrokom, katerih teža je najmanj 33 kg in lahko pogoltnejo trdo kapsulo. Prosimo, upoštevajte povzetek glavnih značilnosti Emtriva 200 mg trdih kapsul. Zaradi razlike v biološki uporabnosti emtricitabina, uporabljenega v obliki trde kapsule ali v obliki peroralne raztopine, naj bi 240 mg emtricitabina, uporabljenega v obliki peroralne raztopine (24 ml), zagotavljalo podoben plazemski nivo, kot je opazen po uporabi emtricitabina v obliki ene 200 mg trde kapsule (glejte poglavje 5.2).

Posebne populacije

Starostniki: Ni razpoložljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporabe pri bolnikih, starejših od 65 let. Vendar za odrasle ni potrebno prilagajanje priporočenega dnevnega odmerka razen v primeru ledvične insuficience.

Ledvična insuficienca: Emtricitabin se izloča preko ledvic in izpostavljenost emtricitabinu je pomembno narasla pri bolnikih z ledvično insuficienco (glejte poglavje 5.2). Pri vseh bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min je potrebno prilagoditi odmerek ali interval odmerjanja (glejte poglavje 4.4).

Spodnja preglednica 1 prikazuje dnevne odmerke Emtriva 10 mg/ml peroralne raztopine glede na stopnjo ledvične insuficience. Varnost in učinkovitost teh odmerkov še nista bili klinično ovrednoteni. Zaradi tega je potrebno pri teh bolnikih pozorno spremljati klinični odziv na zdravljenje in ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z ledvično insuficienco so lahko zdravljeni tudi z Emtriva 200 mg trdimi kapsulami ob prilagojenih intervalih odmerjanja. Prosimo, upoštevajte povzetek glavnih značilnosti Emtriva 200 mg trdih kapsul.

Preglednica 1: Dnevni odmerki Emtriva 10 mg/ml peroralne raztopine prilagojeni očistku kreatinina

	Očistek kreatinina (ml/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (funkcionalno anefričen, zahteva intermitentno hemodializo)*
Priporočeni odmerek Emtriva 10 mg/ml peroralne raztopine vsakih 24 ur	240 mg (24 ml)	80 mg (8 ml)	60 mg (6 ml)

* Predpostavlja 3-urno hemodializo trikrat tedensko, z začetkom vsaj 12 ur po uporabi zadnjega odmerka emtricitabina.

Pri bolnikih z ledvičnim obolenjem v zadnji fazi (*ESRD, end-stage renal disease*), z drugimi oblikami dialize, kot je npr. ambulantna peritonealna dializa, ni bilo raziskav. Zato priporočila o ustreznih odmerkih ni mogoče narediti.

Jetrna insuficienca: Podatkov o priporočenem odmerjanju za bolnike z jetrno insuficienco ni na voljo. Vendar pa je, ob upoštevanju minimalne presnove emtricitabina in izločanja preko ledvic, malo verjetno, da bi bila pri bolnikih z jetrno insuficienco potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 5.2).

Če se jemanje zdravila Emtriva prekine pri bolnikih s hkratno okužbo s HIV in z virusom hepatitisa B (HBV), je treba pri teh bolnikih skrbno nadzorovati znake poslabšanja hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija: Priporočeni odmerki peroralne raztopine Emtriva 10 mg/ml je 6 mg/kg do maksimalno 240 mg (24 ml) enkrat dnevno.

Otroci, stari 4 mesece ali več, ki tehtajo vsaj 33 kg lahko vzamejo ali eno 200 mg trdo kapsulo dnevno ali emtricitabin v obliki peroralne raztopine do maksimalno 240 mg enkrat dnevno.

Ni podatkov glede učinkovitosti emtricitabina pri dojenčkih, mlajših od 4 mesecev, podatki glede varnosti emtricitabina pa so zelo omejeni. Zato se uporaba zdravila Emtriva pri bolnikih, mlajših od 4 mesecev ne priporoča (za farmakokinetične podatke v tej starostni skupini glejte poglavje 5.2).

Podatki o priporočenem odmerjanju za pediatrične bolnike z ledvično insuficienco niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Emtriva 10 mg/ml peroralna raztopina se jemlje enkrat dnevno, peroralno, s hrano ali brez. Merica je priložena (glejte poglavje 6.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Emtricitabin se ne priporoča za samostojno terapijo pri zdravljenju okužbe z virusom HIV. Uporabljati se mora v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Prosimo, upoštevajte tudi povzetek glavnih značilnosti drugih protiretrovirusnih zdravil kombiniranih pri zdravljenju.

Sočasna uporaba drugih zdravil

Zdravila Emtriva se ne sme jemati z nobenimi drugimi zdravili, ki vsebujejo emtricitabin ali zdravili, ki vsebujejo lamivudin.

Oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki se zdravijo z emtricitabinom ali s katerokoli drugo obliko protiretrovirusne terapije, se lahko še naprej razvijajo oportunistične okužbe in drugi zapleti okužbe z virusom HIV. Zato mora biti bolnik pod skrbnim kliničnim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s HIV povezanimi obolenji.

Ledvična funkcija

Emtricitabin se v glavnem izloča s pomočjo ledvic preko glomerularne filtracije in aktivne tubularne sekrecije. Izpostavljenost emtricitabinu se lahko pomembno poveča pri bolnikih z resno ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 30 ml/min), ki prejemajo dnevni odmerek 200 mg emtricitabina v obliki trdih kapsul ali 240 mg v obliki peroralne raztopine. Posledično je pri vseh bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min potrebna ali prilagoditev intervala odmerjanja (pri uporabi Emtriva 200 mg trdih kapsul) ali znižanje dnevnega odmerka emtricitabina (pri uporabi Emtriva 10 mg/ml peroralne raztopine). Varnost in učinkovitost zmanjšane odmerka, kot je prikazano v poglavju 4.2, temeljita na farmakokinetičnih podatkih pri enkratnem odmerku in modeliranju ter še nista bili klinično ovrednoteni. Zato je potrebno pozorno nadzorovati klinični odziv na zdravljenje in ledvično funkcijo pri bolnikih, ki se zdravijo z zmanjšanim odmerkom emtricitabina (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Posebno pozornost zahteva sočasna uporaba emtricitabina in zdravil, ki se izločajo iz telesa z aktivno tubularno sekrecijo, ker lahko takšna sočasna uporaba, zaradi kompeticije za to pot izločanja, vodi k povišanju serumskih koncentracij bodisi emtricitabina bodisi sočasno uporabljenega zdravila (glejte poglavje 4.5).

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in

glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Jetrna funkcija

Bolniki s predhodno jetrno disfunkcijo, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo povečano pogostnost motenj jetrne funkcije v času kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART). Te bolnike je potrebno opazovati v skladu s standardno prakso. Pri bolnikih s kronično okužbo s hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s CART, je povečana možnost resnega in potencialno usodnega neželenega delovanja jeter. V primeru spremljajočega antivirusnega zdravljenja okužbe s hepatitisom B ali C, upoštevajte prosimo ustrezen povzetek glavnih značilnosti za ta zdravila.

Če se opazi poslabšanje obolenja jeter pri teh bolnikih, je potrebno razmisliti o prekinitvi ali prenehanju tovrstnega zdravljenja.

Bolniki, ki so okuženi hkrati še s HBV

Emtricitabin je aktiven *in vitro* proti virusu HBV. Vendar pa so na voljo omejeni podatki o učinkovitosti in varnosti uporabe emtricitabina (v obliki 200 mg trde kapsule enkrat dnevno) pri bolnikih s hkratno okužbo s HIV in HBV. Uporaba emtricitabina pri bolnikih s kronično okužbo z virusom HBV povzroča enak vzorec mutacij v motivu YMDD, kot je opažen pri terapiji z lamivudinom. Mutacija YMDD povzroča odpornost tako na emtricitabin kot na lamivudin.

Bolnike s hkratno HIV in HBV okužbo je potrebno pozorneje opazovati in opraviti potrebne klinične in laboratorijske teste še vsaj nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja z emtricitabinom zaradi možnosti poslabšanja hepatitisa. Takšno poslabšanje je bilo opaženo po prekinitvi zdravljenja z emtricitabinom pri bolnikih z okužbo s HBV brez hkratne okužbe z virusom HIV in je bilo primarno odkrito s povišanjem serumskega nivoja alanin-aminotransferaze (ALT) z dodatnim ponovnim pojavom HBV DNA. Pri nekaterih od teh bolnikov je bila reaktivacija virusa HBV povezana s hujšo boleznijo jeter, vključno z dekompenzacijo in odpovedjo delovanja jeter. Ni dovolj dokazov, s katerimi bi določili, ali je ponoven začetek zdravljenja z emtricitabinom spremenil potek poslabšanja hepatitisa po zdravljenju. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo, prekinitev zdravljenja ni priporočena, saj eksacerbacije hepatitisa po zdravljenju lahko povzročijo jetrno dekompenzacijo.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri vključujejo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne mikobakterijske okužbe in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Emtriva peroralna raztopina vsebuje oranžno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije, metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216), ki tudi lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele). To zdravilo vsebuje 38 mg natrija na 24 ml, kar ustreza 1,8 % največjega dnevnega vnosa s hrano, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija (WHO), in znaša 2 g natrija za odraslega.

Starejši

Zdravila Emtriva niso proučevali pri bolnikih, starejših od 65 let. Verjetnost, da je ledvična funkcija pri starejših bolnikih zmanjšana, je večja, zato je pri zdravljenju starejših bolnikov z zdravilom Emtriva potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Poleg neželenih reakcij, ki so jih doživeli odrasli, sta se v kliničnih študijah s pediatričnimi bolniki, okuženimi z virusom HIV, pogosteje pojavili anemija in sprememba obarvanosti kože (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

In vitro emtricitabin ni inhibiral presnovnih reakcij kateregakoli od naslednjih vpletenih izooblik humanih CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4. Emtricitabin ni inhibiral delovanja encima za glukuronidacijo. Ob upoštevanju rezultatov tovrstnih *in vitro* poskusov in znanih poti izločanja emtricitabina je možnost CYP450 posredovanih interakcij, ki vključujejo emtricitabin skupaj z drugimi zdravili, majhna.

Ni klinično pomembnih interakcij, ko se emtricitabin uporablja skupaj z: indinavirom, zidovudinom, stavudinom, famciklovirom ali dizoproksiltenofoviratom fumaratom.

Emtricitabin se primarno izloča preko glomerularne filtracije in aktivne tubularne sekrecije. Z izjemo famciklovira in dizoproksiltenofovirata fumarata niso bili ovrednoteni učinki sočasne uporabe emtricitabina z zdravili, ki se izločajo po ledvični poti, ali z drugimi zdravili, za katera je znano, da vplivajo na ledvično funkcijo. Sočasna uporaba emtricitabina z zdravili, ki se izločajo z aktivno tubularno sekrecijo, lahko vodi v povišanje serumskih koncentracij emtricitabina ali sočasno uporabljenih zdravil zaradi kompeticije za to pot izločanja.

Ni kliničnih izkušenj o sočasni uporabi analogov citidina. Zaradi tega uporaba emtricitabina v kombinaciji z lamivudinom za zdravljenje okužbe z virusom HIV za sedaj še ni priporočljiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Manjše število podatkov pri nosečnicah (med 300 in 1.000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na malformacije ali fetoneonatalno toksičnost, povezane z emtricitabinom. Študije na živalih ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja. Če je potrebno, se lahko pretehta možnost uporabe emtricitabina med nosečnostjo.

Dojenje

Pokazalo se je, da se emtricitabin izloča v materino mleko. Podatki o učinku emtricitabina na dojene novorojence/otroke so nezadostni. Zato se zdravilo Emtriva med dojenjem ne sme uporabljati.

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, ki živijo z virusom HIV, ne dojijo.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih emtricitabina za ljudi. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov emtricitabina na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar je bolnike potrebno opozoriti, da se lahko v času zdravljenja z emtricitabinom pojavi omotica.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah odraslih bolnikov, okuženih z virusom HIV, so bile najpogostejše neželene reakcije na emtricitabin driska (14,0 %), glavobol (10,2 %), povišanje kreatin-kinaze (10,2 %) in navzea (10,0 %). Poleg neželenih reakcij, o katerih so poročali pri odraslih, so se v kliničnih študijah s pediatričnimi bolniki, okuženimi z virusom HIV, pogosteje pojavili anemija (9,5 %) in sprememba obarvanosti kože (31,8 %).

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Emtriva pri bolnikih s hkratno HIV in HBV okužbo je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Povzetek neželenih reakcij, prikazan v preglednici

Ugotavljanje neželenih reakcij iz podatkov kliničnih študij temelji na izkušnjah treh študij z odraslimi bolniki (n = 1.479) in treh pediatričnih študij (n = 169). V študijah z odraslimi bolniki je 1.039 bolnikov, ki se zdravijo prvič, in 440 bolnikov, ki se zdravijo že dalj časa, prejemale emtricitabin (n = 814) ali primerljivo zdravilo (n = 665) 48 tednov v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Neželene reakcije z domnevno (vsaj možno) zvezo z zdravljenjem pri odraslih bolnikih iz klinične študije in izkušenj v obdobju trženja zdravila so navedene spodaj v preglednici 2 glede na organske sisteme in frekvenco. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Frekvence so definirane kot zelo pogoste ($\geq 1/10$), pogoste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) ali občasne ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Preglednica 2: Povzetek neželenih reakcij, povezanih z emtricitabinom na podlagi izkušenj iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja zdravila

Pogostnost	Emtricitabin
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	
Pogosti:	nevtropenija
Občasni:	anemija ²
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	
Pogosti:	alergijska reakcija
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	
Pogosti:	hipertrigliceridemija, hiperglikemija
<i>Psihiatrične motnje:</i>	
Pogosti:	nespečnost, nenavadne sanje

Pogostnost	Emtricitabin
<i>Bolezni živčevja:</i>	
Zelo pogosti:	glavobol
Pogosti:	omotica
<i>Bolezni prebavil:</i>	
Zelo pogosti:	driska, navzea
Pogosti:	zvišana amilaza vključno z zvišano pankreasno amilazo, povišanje serumske lipaze, bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	
Pogosti:	povišanje serumske aspartat-aminotransferaze (AST) in/ali povišanje ALT, hiperbilirubinemija
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	
Pogosti:	vezikulobulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, rdečica, pruritus, koprivnica, sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) ^{1,2}
Občasni:	angioedem ³
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	
Zelo pogosti:	povišanje kreatin-kinaze
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	
Pogosti:	bolečina, astenija

¹ Glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih reakcij za več podrobnosti.

² Anemija je bila pogosta in sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija) je bila zelo pogosta pri uporabi emtricitabina pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.8, Pediatrična populacija).

³ To neželjeno reakcijo, ki je bila opredeljena v okviru nadzora v obdobju trženja zdravila, niso opazili v randomiziranih kontroliranih kliničnih študijah pri odraslih ali pediatričnih bolnikih, okuženih z virusom HIV. Kategorija pogostnosti občasna je bila ocenjena s statističnim izračunom na podlagi skupnega števila bolnikov, izpostavljenih emtricitabinu v teh kliničnih študijah (n = 1.563).

Opis izbranih neželenih reakcij

Sprememba obarvanosti kože (povečana pigmentacija): Sprememba obarvanosti kože, ki se kaže kot hiperpigmentacija zlasti na dlaneh in/ali podplatih, je bila povečini blage oblike, asimptomatična in klinično le malo pomembna. Mehanizem ni znan.

Presnovni parametri: Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije: Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza: Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Ugotavljanje neželenih reakcij pri pediatričnih bolnikih iz podatkov kliničnih študij temelji na izkušnjah treh pediatričnih študij (n = 169), v katerih so bili pediatrični bolniki, okuženi z virusom HIV, ki se zdravijo prvič (n = 123), in bolniki pediatrični, okuženi z virusom HIV, ki se zdravijo že dalj časa (n = 46), v starosti od 4 mesecev do 18 let, zdravljeni z emtricitabinom v kombinaciji z drugo protiretrovirusno učinkovino.

Poleg neželenih reakcij, o katerih so poročali pri odraslih (glejte poglavje 4.8, Povzetek neželenih reakcij, prikazan v preglednici), so pri pediatričnih bolnikih pogosteje opazili naslednje neželene reakcije: anemija je bila pogosta (9,5 %) in sprememba obarvanosti kože (zvečana pigmentacija) je bila zelo pogosta (31,8 %) pri pediatričnih bolnikih.

Druga(e) posebna(e) populacija(e)

Starejši: Zdravila Emtriva niso proučevali pri bolnikih, starejših od 65 let. Verjetnost, da je ledvična funkcija pri starejših bolnikih zmanjšana, je večja, zato je pri zdravljenju starejših bolnikov z zdravilom Emtriva potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z motnjami v delovanju ledvic: Emtricitabin se izloča preko ledvic in izpostavljenost emtricitabinu je pomembno narasla pri bolnikih z ledvično insuficienco. Pri vseh bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min je potrebno prilagoditi odmerek ali interval odmerjanja (glejte poglavji 4.2, 4.4 in 5.2).

Bolniki s hkratno okužbo HIV/HBV: Neželene reakcije pri bolnikih, ki so hkrati okuženi še s HBV, so podobne tistim, ki jih imajo bolniki, okuženi z virusom HIV brez hkratne okužbe s HBV. Vendar je pri teh bolnikih, kot pričakovano, pogostejši porast AST in ALT, kot pri bolnikih, okuženih samo z virusom HIV.

Eksacerbacije hepatitisa po prekinitvi zdravljenja: Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so hkrati okuženi s HBV, se lahko po prekinitvi zdravljenja pokažejo znaki eksacerbacije hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Uporabo do maksimalno 1.200 mg emtricitabina spremljajo neželeni učinki, navedeni zgoraj (glejte poglavje 4.8).

Pri bolniku, ki je prejel prevelik odmerek zdravila, je potrebno biti pozoren na znake zastrupitve in če je potrebno, pričeti z osnovnim podpornim zdravljenjem zastrupitve.

Do 30 % odmerka emtricitabina se lahko odstrani s hemodializo. Ni znano, ali se lahko emtricitabin odstrani s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05AF09

Mehanizem delovanja in farmakodinamski učinki

Emtricitabin je sintetični nukleozidni analog citidina z učinkovanjem, ki je specifično HIV-1, HIV-2 in HBV.

Celični encimi fosforilirajo emtricitabin v emtricitabin 5'-trifosfat, ki kompetitivno inhibira HIV-1 reverzno transkriptazo, kar rezultira v prekinitvi verige DNA. Emtricitabin je šibek zaviralec sesalske DNA-polimeraze α , β in ϵ ter mitohondrijske DNA-polimeraze γ .

Emtricitabin ni izkazal citotoksičnosti za periferne mononuklearne krvne celice (*PBMC, peripheral blood mononuclear cells*), etabrirane limfocite, monocitne-makrofagne celične linije ali matične celice kostnega mozga pri *in vitro* pogojih. Toksičnost za mitohondrije pri *in vitro* ali *in vivo* pogojih ni bila dokazana.

Antivirusno učinkovanje in vitro: 50 % inhibitorna koncentracija (IC_{50}) vrednost emtricitabina proti laboratorijskim in kliničnim izolatom virusa HIV-1 je bila v razponu od 0,0013 do 0,5 $\mu\text{mol/l}$. V študijah kombinacije emtricitabina z zaviralci proteaz (PI – *protease inhibitors*), z nukleozidnimi, nukleotidnimi in ne-nukleozidnimi analogi zaviralcev HIV reverzne transkriptaze so opazili aditivne ali celo sinergistične učinke. Večina od teh študij ni bila opravljena na ljudeh.

Pri testih aktivnosti proti laboratorijskim sevom HBV je bila vrednost IC_{50} za emtricitabin v razponu od 0,01 do 0,04 $\mu\text{mol/l}$.

Rezistenca: Rezistenca virusa HIV-1 na emtricitabin se razvije kot posledica sprememb v kodonu 184 HIV reverzne transkriptaze, ki povzroči spremembo metionina v valin (opažen je bil tudi izoleucinski intermediat). Ta mutacija virusa HIV-1 je bila opažena *in vitro* in pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1.

Virusi odporni na emtricitabin, so bili navzkrižno odporni na lamivudin, a so ohranili občutljivost za druge nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (*NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) (zidovudin, stavudin, tenofovir, abacavir in didanozin), na vse ne-nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (*NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) in vse PI. Virusi, odporni na zidovudin, didanozin in NNRTI-je so obdržali svojo občutljivost za emtricitabin (IC_{50} = od 0,002 $\mu\text{mol/l}$ do 0,08 $\mu\text{mol/l}$).

Klinična učinkovitost in varnost

Emtricitabin, v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami, vključno z analogi nukleozidov in učinkovinami, ki niso analogi nukleozidov ter PI, se je izkazal za učinkovito zdravilo pri zdravljenju okužbe z virusom HIV pri bolnikih, ki se zdravijo prvič in pri bolnikih, ki se zdravijo že dalj časa in imajo stabilno stanje virusa v telesu. Ni izkušenj z uporabo emtricitabina pri bolnikih, ki niso uspeli s dotedanjim režimom zdravljenja ali niso uspeli z različnimi režimi zdravljenja.

Pri odraslih, ki se s protiretrovirusnim zdravilom zdravijo prvič, je bil emtricitabin opazno močnejši od stavudina, ko sta bili obe zdravili uporabljeni v kombinaciji z didanozinom in efavirenzom v času 48-tedenskega zdravljenja. Fenotipska analiza ni pokazala bistvenih sprememb v občutljivosti za emtricitabin, razen če se je razvila mutacija M184V/I.

Pri virološko stabilnih odraslih, ki se zdravijo že dalj časa, se emtricitabin, v kombinaciji z NRTI (ali stavudinom ali zidovudinom) in PI ali NNRTI, ni obnesel slabše od lamivudina glede na delež odzivov (< 400 virionov/ml) v obdobju 48 tednov (77 % emtricitabin, 82 % lamivudin). V drugi študiji se je pri odraslih, ki se zdravijo dalj časa s PI osnovanim visoko aktivnim stabilnim protiretrovirusnim režimom zdravljenja (*HAART, highly active antiretroviral therapy*), v nadaljevanju naključno porazdeljeno uporabilo ali kombinirano protiretrovirusno zdravljenje z emtricitabinom ali pa so nadaljevali s PI-HAART režimom. V času 48-tedenskega režima zdravljenja, ki je vsebovalo emtricitabin, se je izkazal ekvivalentni delež bolnikov s HIV RNA < 400 virionov/ml (94 % z emtricitabinom proti 92 %) in večji delež bolnikov s HIV RNA < 50 virionov/ml (95 % emtricitabina proti 87 %) v primerjavi z bolniki, ki so nadaljevali s svojim PI-HAART režimom.

Pediatrična populacija

Pri dojenčkih in otrocih starejših od 4 mesecev je večina v 48. tednih dosegla ali ohranila popolno supresijo plazemske HIV-1 RNA (89 % je doseglo ≤ 400 virionov/ml in 77 % je doseglo ≤ 50 virionov/ml).

Ni kliničnih izkušenj z uporabo emtricitabina pri dojenčkih, mlajših od 4 mesecev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi emtricitabina se le-ta hitro in znatno absorbira in doseže najvišjo koncentracijo v plazmi v 1-2 urah. Pri 20 bolnikih z okužbo z virusom HIV, ki so prejeli 200 mg emtricitabina dnevno v obliki trdih kapsul, so bile koncentracije dinamičnega ravnovesja plazemskega emtricitabina

sledeče: najvišja ($C_{\max}$) $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$, najnižja ($C_{\min}$) $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ in površina pod časovno krivuljo plazemske koncentracije v 24-urnem dozirnem intervalu (AUC), $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Doseženo najnižje stanje dinamičnega ravnovesja plazemskih koncentracij (*steady-state trough plasma concentrations*) je bilo približno 4-krat nad *in vitro* IC_{90} vrednostmi za anti-HIV aktivnost.

Ocenjena absolutna biološka uporabnost emtricitabina, uporabljenega v obliki Emtriva 200 mg trde kapsule, je 93 % in ocenjena absolutna vrednost biološke uporabnosti emtricitabina, uporabljenega v obliki Emtriva 10 mg/ml peroralne raztopine, je 75 %.

V pilotski študiji pri otrocih in bioekvivalentni študiji pri odraslih je biološka uporabnost Emtriva 10 mg/ml peroralne raztopine predstavljala približno 80 % biološke uporabnosti Emtriva 200 mg trdih kapsul. Razlog za to razliko ni znan. Zaradi te razlike v biološki uporabnosti, naj bi 240 mg emtricitabina, uporabljenega v obliki peroralne raztopine, zagotavljalo podoben plazemski nivo kot je opazen po uporabi emtricitabina v obliki 200 mg trde kapsule. Torej lahko otroci s težo najmanj 33 kg, enkrat dnevno vzamejo ali eno 200 mg trdo kapsulo ali maksimalno dozo 240 mg (24 ml) peroralne raztopine.

Uporaba Emtriva 200 mg trdih kapsul hkrati z zelo mastnim obrokom ali uporaba Emtriva 10 mg/ml peroralne raztopine z malo mastnim ali zelo mastnim obrokom ni imela učinka na sistemsko izpostavljenost ($\text{AUC}_{0-\infty}$) emtricitabinu. Torej se lahko Emtriva 200 mg trda kapsula in Emtriva 10 mg/ml peroralna raztopina vzameta z ali brez hrane.

Porazdelitev

In vitro je bila vezava emtricitabina na humane plazemske proteine manj kot 4 % in je neodvisna od koncentracije v razponu med 0,02 in 200 $\mu\text{g/ml}$. Povprečna vrednost razmerja med plazemsko koncentracijo in koncentracijo v krvi je bila približno 1,0 in povprečna vrednost razmerja med koncentracijo v semenski tekočini in koncentracijo v plazmi je bila približno 4,0.

Po intravenozni uporabi emtricitabina je bil opažen volumen porazdelitve $1,4 \pm 0,3 \text{ l/kg}$, kar nakazuje, da je emtricitabin v telesu široko distribuiran tako znotraj kot zunaj celičnega prostora.

Biotransformacija

Presnova emtricitabina je omejena. Biotransformacija emtricitabina vključuje oksidacijo tiolnega dela molekule, pri čemer nastanejo 3'-sulfoksid diastereomere (približno 9 % odmerka) in konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastane 2'-O-glukuronid (približno 4 % odmerka).

Emtricitabin ni inhibiral *in vitro* presnove zdravil s pomočjo kateregakoli od naslednjih humanih CYP450 izoenzimov: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4.

Emtricitabin tudi ni inhibiral uridin-5'-difosfoglukuronil-transferaze, encima, ki je odgovoren za glukuronidacijo.

Izločanje

Emtricitabin se primarno izloča preko ledvic – celoten odmerek se izolira iz urina (približno 86 %) in iz blata (približno 14 %). 13 % odmerka emtricitabina je iz urina izoliranega v obliki treh metabolitov. Sistemski očistek emtricitabina je v povprečju 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). Po peroralni uporabi zdravila je razpolovna doba emtricitabina približno 10 ur.

Linearnost/Nelinearnost

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina po enkratni ali večkratni uporabi so sorazmerne odmerku, in sicer v razponu odmerka med 25 in 200 mg.

Znotrajcelične farmakokinetične lastnosti: V kliničnih študijah je bila znotrajcelična razpolovna doba emtricitabin-trifosfata v PBMC 39 ur. Nivo znotrajceličnega trifosfata s količino zdravila narašča, vendar doseže svoj plato pri odmerku 200 mg ali več.

Odrasli z ledvično insuficienco

Farmakokinetični parametri so bili določeni po uporabi enega odmerka 200 mg emtricitabina v obliki trdih kapsul pri 30 osebah, ki niso bile okužene z virusom HIV in so imele različne stopnje ledvične insuficience. Osebe so bile razdeljene v skupine glede na osnovni očistek kreatinina (> 80 ml/min kot normalna funkcija; 50 - 80 ml/min kot blaga oslabelost; 30 - 49 ml/min kot zmerna oslabelost; < 30 ml/min kot resna oslabelost; < 15 ml/min kot funkcionalna anefričnost, ki zahteva hemodializo).

Pri osebah z normalno ledvično funkcijo znaša sistemska izpostavljenost emtricitabinu $11,8 \pm 2,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (povprečje $\pm$ standardni odklon) in naraste do $19,9 \pm 1,1$, $25,0 \pm 5,7$ ter do $34,0 \pm 2,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ pri bolnikih z blago, zmerno in resno oslabelostjo.

Pri bolnikih z ledvičnim obolenjem v zadnji fazi (*ESRD*, *end-stage renal disease*) na hemodializi je bilo približno 30 % odmerka emtricitabina pridobljenega v dializatu po 3 urah dialize, s katero je bolnik začel v roku 1,5 ure po uporabi emtricitabina (pretok krvi je 400 ml/min in pretok dializata je približno 600 ml/min).

Jetrna insuficienca

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina še niso bile proučevane na osebah, ki niso okužene s HBV virusom in z različnimi stopnjami jetrne insuficience. Na splošno je bila farmakokinetika emtricitabina pri osebah, okuženih z virusom HBV, zelo podobna tisti pri zdravih osebah in osebah, okuženih z virusom HIV.

Starost

Farmakokinetični podatki zdravila pri starostnikih (starih nad 65 let), niso na razpolago.

Spol

Čeprav je bila povprečna vrednost C_{max} in C_{min} pri ženskah višja za približno 20 % in povprečna vrednost AUC višja za 16 % kot pri moških, ta razlika ni klinično pomembna.

Etnična pripadnost

Ni bilo identificirane klinično pomembne farmakokinetične razlike glede na etnično pripadnost.

Pediatrična populacija

Na splošno so farmakokinetične lastnosti emtricitabina pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih (v starosti od 4 mesecev do 18 let) podobne tistim, ki so bile opažene pri odraslih.

Povprečna vrednost AUC pri 77 dojenčkih, otrocih in mladostnikih, ki so dobivali 6 mg/kg emtricitabina v obliki peroralne raztopine enkrat dnevno ali 200 mg emtricitabina v obliki trdih kapsul enkrat dnevno je bila podobna povprečni vrednosti AUC $10,0$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ pri 20 odraslih, ki so dobivali 200 mg trde kapsule enkrat dnevno.

V odprti, neprimerjalni študiji so pridobili farmakokinetične podatke pri 20 novorojencih mater, okuženih z virusom HIV, ki so prejemale dva 4-dnevna cikla emtricitabina v obliki peroralne raztopine, od prvega tedna do 3 mesecev starosti, z odmerkom 3 mg/kg enkrat dnevno. To je polovica odmerka, odobrenega za dojenčke, stare 4 mesece ali več (6 mg/kg). Opažen skupni telesni očistek pri stanju dinamičnega ravnovesja (CL/F) se je v tem trimesečnem obdobju s starostjo večal, vrednost AUC pa se je ustrezno manjšala. Plazemska izpostavljenost emtricitabinu (AUC) pri dojenčkih, starih do 3 mesece, ki so prejemale 3 mg/kg emtricitabina enkrat dnevno, je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri odraslih in otrocih, starih 4 mesece ali več, okuženih z virusom HIV, ki so prejemale dnevne odmerke 6 mg/kg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o emtricitabinu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

aroma sladkorne pene (Cotton candy flavouring)
dinatrijev edetat
klorovodikova kislina
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilenglikol
propilparahidroksibenzoat (E216)
natrijev hidroksid
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
oranžno FCF (E110)
prečiščena voda
ksilitol (E967)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

45 dni od prvega odprtja.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Po odprtju: shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Rumeno rjava polietilenska tereftalatska (PET) plastenka z za otroke varno zaporko. Pakiranje vsebuje še 30 ml polipropilensko merico z 1,0 ml skalo. Plastenka vsebuje 170 ml raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Bolniki morajo biti opozorjeni, da je treba raztopino zdravila, ki ostane v plastenki po preteku 45 dni od odprtja plastenke, zavreči v skladu z lokalnimi predpisi ali vrniti nazaj v lekarno.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/03/261/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. oktober 2003

Datum zadnjega podaljšanja: 22. september 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Imetnik tega dovoljenja za promet z zdravilom mora obvestiti Evropsko Komisijo o načrtu trženja za zdravilo, odobreno s to odločbo.

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAČEVANJE NA NALEPKI PLASTENKE IN ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

Emtriva 200 mg trde kapsule
emtricitabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka trda kapsula vsebuje 200 mg emtricitabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 trdih kapsul.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/261/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Emtriva [samo na zunanji ovojnini]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {številka}
SN {številka}
NN {številka}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAČEVANJE NA ŠKATLI PRETISNEGA OMOTA****1. IME ZDRAVILA**

Emtriva 200 mg trde kapsule
emtricitabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka trda kapsula vsebuje 200 mg emtricitabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 trdih kapsul.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/261/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Emtriva [samo na zunanji ovojnini]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {številka}
SN {številka}
NN {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Emtriva 200 mg trde kapsule
emtricitabin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAČEVANJE NA NALEPKI PLASTENKE IN ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

Emtriva 10 mg/ml peroralna raztopina
emtricitabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 ml vsebuje 10 mg emtricitabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje E110, E216, E218, natrij in propilenglikol, za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

170 ml, peroralna raztopina.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po odprtju: Raztopina mora biti uporabljena v roku 45 dni. Priporočljivo je, da na ovojnino zapišete datum, ko ste zdravilo vzeli iz hladilnika.

Odprto:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Po odprtju: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/261/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Emtriva [samo na zunanji ovojnini]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {številk}
SN {številk}
NN {številk}

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Emtriva 200 mg trde kapsule emtricitabin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Emtriva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Emtriva
3. Kako jemati zdravilo Emtriva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Emtriva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Emtriva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Emtriva se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri odraslih, otrocih in dojenčkih, starih 4 mesece ali več. Emtriva 200 mg trde kapsule so **primerne le za bolnike, ki tehtajo najmanj 33 kg**. Peroralna raztopina Emtriva je na voljo za bolnike, ki imajo težave s požiranjem trdih kapsul Emtriva.

Zdravilo Emtriva vsebuje zdravilno učinkovino *emtricitabin*. Ta zdravilna učinkovina je *protiretrovirusno* zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Emtricitabin je *nukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze* (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*), ki deluje tako, da vpliva na normalno delovanje encima (reverzne transkriptaze), ki je bistven za reproduciranje virusa HIV. Zdravilo Emtriva lahko zniža prisotnost virusa HIV v krvi (*viral load*). Prav tako lahko tudi pomaga povečati število celic T, imenovanih celice CD4. Zdravilo Emtriva je treba vedno kombinirati z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

To zdravilo ne pozdravi okužbe z virusom HIV. V času uporabe zdravila Emtriva se lahko okužite ali zbolite za boleznimi, ki so povezane z okužbo z virusom HIV.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Emtriva

Ne jemljite zdravila Emtriva

- Če ste **alergični** na emtricitabin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

→ Če to velja za vas, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Obvestite svojega zdravnika, če ste kdaj prej imeli **bolezni ledvic** ali če so preiskave kazale na težave z ledvicami. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik morda naredil krvne preiskave, da bo ocenil delovanje ledvic in vam morda svetoval, da jemljete kapsule manj pogosto ali vam bo

predpisal peroralno raztopino Emtriva. Vaš zdravnik bo morda naredil krvne preiskave v času zdravljenja, da bo nadzoroval stanje vaših ledvic.

- **Če ste starejši od 65 let, se posvetujte z zdravnikom.** Zdravila Emtriva niso proučevali pri bolnikih starejših od 65 let. Če ste starejši od 65 let in so vam predpisali zdravilo Emtriva, vas bo zdravnik skrbno nadzoroval.
- **Če ste imeli ali imate jetrne bolezni, vključno s hepatitisom, se posvetujte z zdravnikom.** Pri bolnikih z jetrnimi boleznimi, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja povečano tveganje za pojav hudih in potencialno usodnih jetrnih zapletov. Če ste okuženi s hepatitisom B, bo vaš zdravnik skrbno razmislil o najboljšem režimu zdravljenja za vas. Če ste imeli jetrne bolezni ali okužbo s kroničnim hepatitisom B, bo vaš zdravnik morda opravil krvne preiskave za skrbno nadzorovanje jetrne funkcije.
- **Bodite pozorni na okužbe.** Če imate napredovalo bolezen HIV (AIDS) in imate drugo okužbo, se lahko ob začetku zdravljenja z zdravilom Emtriva pri vas razvije vnetje ali poslabšanje simptomov že obstoječe okužbe. Ti simptomi so lahko znak, da se izboljšani imunski sistem vašega telesa bojuje proti okužbi. Če opazite simptome vnetja ali okužbe kmalu po začetku jemanja zdravila Emtriva, o tem **nemudoma obvestite zdravnika.**

Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

- **Težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine v sklepu (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Otroci in mladostniki

Zdravila Emtriva ne dajajte dojenčkom, starim manj kot 4 mesece.

Druga zdravila in zdravilo Emtriva

Zdravila Emtriva ne smete jemati, če že jemljete druga zdravila, ki vsebujejo emtricitabin ali lamivudin, ki se prav tako uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV, razen če vaš zdravnik ne odredi drugače.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne prekinite zdravljenja brez posvetovanja z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste zdravilo Emtriva jemali med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo nadzoroval razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so

med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), je korist zaradi zaščite proti HIV odtehtala tveganje zaradi neželenih učinkov.

Če jemljete zdravilo Emtriva, ne dojite. To je zato, ker zdravilna učinkovina tega zdravila prehaja v materino mleko.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki živijo z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.**

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Emtriva lahko povzroči omotico. Če ste v času zdravljenja z uporabo zdravila Emtriva omotični, **ne vozite avtomobila** in ne upravljajte z orodji ali stroji.

3. Kako jemati zdravilo Emtriva

- **Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika.** Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je:

- **Odrasli: ena 200 mg trda kapsula dnevno z ali brez hrane.** Trdo kapsulo pogoltnite s kozarcem vode.
- **Za otroke in mladino do 18. leta starosti,** ki tehtajo najmanj 33 kg, in ki lahko pogoltnjejo trdo kapsulo: ena 200 mg trda kapsula dnevno z ali brez hrane.

Za dojenčke, stare najmanj 4 mesece, otroke in bolnike, ki ne morejo pogoltniti trde kapsule, in za bolnike z ledvičnimi težavami je zdravilo Emtriva na voljo tudi kot tekočina (peroralna raztopina). Obvestite zdravnika, če imate težave s požiranjem kapsul.

- **Vedno vzemite odmerek, ki vam ga je priporočil zdravnik.** Tako boste zagotovili polno učinkovitost vašega zdravila in zmanjšali možnost razvoja odpornosti na zdravljenje. Ne spreminjajte odmerka, razen če vam to naroči zdravnik.
- **Če imate ledvične težave,** vam bo zdravnik morda svetoval, da jemljete zdravilo Emtriva manj pogosto.
- **Zdravnik vam bo predpisal zdravilo Emtriva skupaj z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.** Prosimo, preberite si navodila za uporabo tudi drugih protiretrovirusnih zdravil.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Emtriva, kot bi smeli

Če ste pomotoma zaužili preveč trdih kapsul Emtriva, se posvetujte z zdravnikom ali poiščite najbližjo urgentno ambulanto. S seboj imejte škatlo, da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Emtriva

Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka zdravila Emtriva.

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Emtriva v roku 12 ur od časa, ko ga običajno vzamete, ga vzemite čim prej in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Če je že skoraj čas za vaš naslednji odmerek (manj kot 12 ur), pozabljenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo trdo kapsulo.

Če vam je slabo (če bruhanje)

Če je manj kot ena ura odkar ste vzeli zdravilo Emtriva, vzemite še eno kapsulo. Še ene kapsule vam ni treba vzeti, če je bruhanje nastopilo več kot eno uro po zaužitju zdravila Emtriva.

Če ste prenehali jemati zdravilo Emtriva

- **Ne prenehajte jemati zdravila Emtriva, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.** Prenehanje zdravljenja z zdravilom Emtriva lahko zmanjša učinkovitost zdravljenja okužbe s HIV, ki vam ga je predpisal zdravnik. Preden prenehate z zdravljenjem, se pogovorite z zdravnikom, še zlasti če imate kakršnekoli neželene učinke ali kakšno drugo bolezen. Preden začnete ponovno jemati kapsule Emtriva, se posvetujte z zdravnikom.
- **Če ste okuženi hkrati z virusom HIV in hepatitisom B,** je še zlasti pomembno, da ne prenehate z zdravljenjem z zdravilom Emtriva, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom. Krvne preiskave ali simptomi pri nekaterih bolnikih so kazali, da se je njihov hepatitis poslabšal po prenehanju zdravljenja z zdravilom Emtriva. Morda bodo pri vas potrebne krvne preiskave še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali cirozo se prekinitev zdravljenja ne priporoča, saj pri nekaterih bolnikih lahko povzroči poslabšanje hepatitisa.

Nemudoma obvestite zdravnika o vsakem novem ali nenavadnem simptomu potem, ko ste prenehali z zdravljenjem, še posebej o simptomih, ki jih povezujete z okužbo s hepatitisom B.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Obvestite zdravnika, če imate kateregakoli od naslednjih neželenih učinkov:

Najpogostejši neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so **zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri najmanj 10 od 100 bolnikov):

- glavobol, driska, občutek siljenja na bruhanje (navzea)
- bolečine v mišicah in mišična oslabeledost (če so ravni kreatin-kinaze v krvi povišane)

Drugi možni neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so **pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 10 od 100 bolnikov):

- omotica, oslabeledost, težave s spanjem, nenavadne sanje
- bruhanje, prebavne motnje, ki privedejo do slabega počutja po zaužitem obroku, bolečina v trebuhu
- izpuščaji (vključno z rdečimi pikami ali ogrci, včasih z mehurjasto in oteklo kožo), kar je lahko alergična reakcija, srbečica, sprememba obarvanosti kože, vključujoč temne lise
- bolečina

Preiskave lahko kažejo tudi:

- nizko število belih krvnih teles (zmanjšanje števila belih krvnih teles lahko povzroči večjo nagnjenost k okužbam)
- povišani trigliceridi (maščobne kisline), bilirubin (žolčno barvilo) ali sladkor v krvi
- težave z jetri in trebušno slinavko

Naslednji neželeni učinki so **občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- anemija (nizko število rdečih krvnih teles)
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla

Drugi možni učinki

Pri otrocih, ki so prejeli emtricitabin, je bila zelo pogosta tudi **sprememba obarvanosti kože**, vključujoč temne lise in pogosta **anemija** (nizko število rdečih krvnih teles). Če je tvorba rdečih krvnih teles zmanjšana, se pri otroku lahko pojavijo znaki utrujenosti ali zadihanosti.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Emtriva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki, pretisnih omotih in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Emtriva

- **Zdravilna učinkovina je emtricitabin.** Vsaka trda kapsula zdravila Emtriva vsebuje 200 mg emtricitabina.
- **Druge sestavine zdravila so:**

Vsebina kapsule: mikrokristalna celuloza (E460), krospovidon, magnezijev stearat (E572), povidon (E1201)

Ovojnica kapsule: želatina, indigotin (E132), titanov dioksid (E171)

Vsebina črnila: črn železov oksid (E172), šelak (E904)

Izgled zdravila Emtriva in vsebina pakiranja

Emtriva trde kapsule imajo belo neprosojno telo s svetlo modrim neprosojnim pokrovčkom. Na vsaki kapsuli je s črnim črnilom na pokrovčku odtisnjeno "200 mg" ter na telesu "GILEAD" in [Gilead logo]. Zdravilo Emtriva je na voljo v plastenkah ali v pretisnih omotih, ki vsebujejo 30 kapsul.

Zdravilo Emtriva je na razpolago tudi v obliki peroralne raztopine, predvsem za uporabo pri otrocih in dojenčkih starih 4 mesece ali več, bolnikih, ki težko požirajo in bolnikih, ki imajo ledvične težave. Za uporabo peroralne raztopine Emtriva 10 mg/ml je na voljo posebno navodilo za uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Emtriva 10 mg/ml peroralna raztopina emtricitabin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Emtriva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Emtriva
3. Kako jemati zdravilo Emtriva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Emtriva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Emtriva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Emtriva se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri odraslih, otrocih in dojenčkih, starih 4 mesece ali več. Peroralna raztopina Emtriva je še zlasti primerna za bolnike, ki imajo težave s požiranjem trdih kapsul Emtriva.

Zdravilo Emtriva vsebuje zdravilno učinkovino *emtricitabin*. Ta zdravilna učinkovina je *protiretrovirusno* zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Emtricitabin je *nukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze* (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*), ki deluje tako, da vpliva na normalno delovanje encima (reverzne transkriptaze), ki je bistven za reproduciranje virusa HIV. Zdravilo Emtriva lahko zniža prisotnost virusa HIV v krvi (*viral load*). Prav tako lahko tudi pomaga povečati število celic T, imenovanih celice CD4. Zdravilo Emtriva je treba vedno kombinirati z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

To zdravilo ne pozdravi okužbe z virusom HIV. V času uporabe zdravila Emtriva se lahko okužite ali zbolite za boleznimi, ki so povezane z okužbo z virusom HIV.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Emtriva

Ne jemljite zdravila Emtriva

- Če ste alergični na emtricitabin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

→ Če to velja za vas, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Obvestite svojega zdravnika, če ste kdaj prej imeli bolezen ledvic ali če so preiskave kazale na težave z ledvicami. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik morda naredil krvne preiskave, da bo ocenil delovanje ledvic in vam morda svetoval, da jemljete zmanjšani odmerek peroralne

raztopine Emtriva ali predpisal trde kapsule Emtriva. Vaš zdravnik bo morda naredil krvne preiskave v času zdravljenja, da bo nadzoroval stanje vaših ledvic.

- **Če ste starejši od 65 let, se posvetujte z zdravnikom.** Zdravila Emtriva niso proučevali pri bolnikih starejših od 65 let. Če ste starejši od 65 let in so vam predpisali zdravilo Emtriva, vas bo zdravnik skrbno nadzoroval.
- **Če ste imeli ali imate jetrne bolezni, vključno s hepatitisom, se posvetujte z zdravnikom.** Pri bolnikih z jetrnimi boleznimi, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja povečano tveganje za pojav hudih in potencialno usodnih jetrnih zapletov. Če ste okuženi s hepatitisom B, bo vaš zdravnik skrbno razmislil o najboljšem režimu zdravljenja za vas. Če ste imeli jetrne bolezni ali okužbo s kroničnim hepatitisom B, bo vaš zdravnik morda opravil krvne preiskave za skrbno nadzorovanje jetrne funkcije.
- **Bodite pozorni na okužbe.** Če imate napredovalo bolezen HIV (AIDS) in imate drugo okužbo, se lahko ob začetku zdravljenja z zdravilom Emtriva pri vas razvije vnetje ali poslabšanje simptomov že obstoječe okužbe. Ti simptomi so lahko znak, da se izboljšani imunski sistem vašega telesa bojuje proti okužbi. Če opazite simptome vnetja ali okužbe kmalu po začetku jemanja zdravila Emtriva, o tem **nemudoma obvestite zdravnika.**

Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabeledost, oslabeledost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

- **Težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine v sklepu (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Otroci in mladostniki

Zdravila Emtriva ne dajajte dojenčkom, starim manj kot 4 mesece.

Druga zdravila in zdravilo Emtriva

Zdravila Emtriva ne smete jemati, če že jemljete druga zdravila, ki vsebujejo emtricitabin ali lamivudin, ki se prav tako uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV, razen če vaš zdravnik ne odredi drugače.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne prekinite zdravljenja brez posvetovanja z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste zdravilo Emtriva jemali med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo nadzoroval razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so

med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (*NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), je korist zaradi zaščite proti HIV odtehtala tveganje zaradi neželenih učinkov.

Če jemljete zdravilo Emtriva, ne dojite. To je zato, ker zdravilna učinkovina tega zdravila prehaja v materino mleko.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki živijo z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.**

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Emtriva lahko povzroči omotico. Če ste v času zdravljenja z uporabo zdravila Emtriva omotični, **ne vozite avtomobila** in ne upravljajte z orodji ali stroji.

Peroralna raztopina Emtriva vsebuje:

Oranžno FCF (E110) lahko povzroči alergijske reakcije. Metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216) lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele). To zdravilo vsebuje 38 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) na odmerek 24 ml. To ustreza 1,8 % največjega priporočenega dnevnega vnosa natrija s hrano za odraslega.

To zdravilo vsebuje tudi 480 mg propilenglikola na 24 ml (največji enkratni odmerek), kar ustreza največ 12 mg/kg/dan.

3. Kako jemati zdravilo Emtriva

- **Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika.** Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je:

- **Odrasli:** Vaš zdravnik vam bo predpisal ustrezno količino peroralne raztopine Emtriva, ki jo morate jemati. Peroralno raztopino Emtriva lahko jemljete z ali brez hrane.
- **Dojenčki, otroki in mladostniki s telesno maso nižjo od 40 kg:** odmerek peroralne raztopine Emtriva 10 mg/ml je izračunan na osnovi vaše telesne mase. Primeri telesne mase in pripadajočih odmerkov ter volumnov peroralne raztopine, ki jih je treba jemati dnevno, so navedeni v spodnji preglednici.

Telesna masa (kg)	Dnevno	
	Odmerek emtricitabina (mg)	Koliko 10 mg/ml peroralne raztopine je treba vzeti (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

Prepričajte se, da znate pravilno odmeriti in uporabiti ustrezno količino peroralne raztopine ob upoštevanju telesne mase zdravljenega bolnika. Pri odmeri pravilnega odmerka si pomagajte z merico, ki je priložena v škatli. Merica ima črtice, ki označujejo mililitre raztopine.

Če ne veste točno, koliko zdravila Emtriva morate vzeti, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

- **Vedno vzemite odmerek, ki vam ga je priporočil zdravnik.** Tako boste zagotovili polno učinkovitost vašega zdravila in zmanjšali možnost razvoja odpornosti na zdravljenje. Ne spreminjajte odmerka, razen če vam to naroči zdravnik.
- **Če imate ledvične težave,** vam bo zdravnik morda svetoval, da jemljete zdravilo Emtriva manj pogosto.
- **Zdravnik vam bo predpisal zdravilo Emtriva skupaj z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.** Prosimo, preberite si navodila za uporabo tudi drugih protiretrovirusnih zdravil.

Zdravilo Emtriva je na razpolago tudi v obliki trdih kapsul. Te so primerne samo za bolnike, ki tehtajo najmanj 33 kg in ki lahko pogoltnjejo trdo kapsulo. Nivo zdravila v krvi po uporabi ene trde kapsule Emtriva 200 mg je podoben nivoju po uporabi 24 ml peroralne raztopine. Če bi namesto peroralne raztopine Emtriva raje uporabljali trde kapsule Emtriva, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Emtriva, kot bi smeli

Če ste pomotoma zaužili preveliki odmerek peroralne raztopine Emtriva, se posvetujte z zdravnikom ali poiščite najbližjo urgentno ambulanto. S seboj imejte platenko s peroralno raztopino, da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Emtriva

Pomembno je, da ne pozabite vzeti nobenega odmerka zdravila Emtriva.

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Emtriva v roku 12 ur od časa, ko ga običajno vzamete, ga vzemite čim prej in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Če je že skoraj čas za vaš naslednji odmerek (manj kot 12 ur), pozabljenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če vam je slabo (če bruhate)

Če je manj kot ena ura odkar ste vzeli zdravilo Emtriva, vzemite še en odmerek. Še enega odmerka vam ni treba vzeti, če je bruhanje nastopilo več kot eno uro po zaužitju zdravila Emtriva.

Če ste prenehali jemati zdravilo Emtriva

- **Ne prenehajte jemati zdravila Emtriva, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.** Prenehanje zdravljenja z zdravilom Emtriva lahko zmanjša učinkovitost zdravljenja okužbe s HIV, ki vam ga je predpisal zdravnik. Preden prenehate z zdravljenjem, se pogovorite z zdravnikom, še zlasti če imate kakršnekoli neželene učinke ali kakšno drugo bolezen. Preden začnete ponovno jemati peroralno raztopino Emtriva, se posvetujte z zdravnikom.
- **Če ste okuženi hkrati z virusom HIV in hepatitisom B,** je še zlasti pomembno, da ne prenehate z zdravljenjem z zdravilom Emtriva, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom. Krvne preiskave ali simptomi pri nekaterih bolnikih so kazali, da se je njihov hepatitis poslabšal po prenehanju zdravljenja z zdravilom Emtriva. Morda bodo pri vas potrebne krvne preiskave še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo

jeter ali cirozo se prekinitev zdravljenja ne priporoča, saj pri nekaterih bolnikih lahko povzroči poslabšanje hepatitisa.

Nemudoma obvestite zdravnika o vsakem novem ali nenavadnem simptomu potem, ko ste prenehali z zdravljenjem, še posebej o simptomih, ki jih povezujete z okužbo s hepatitisom B.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Obvestite zdravnika, če imate kateregakoli od naslednjih neželenih učinkov:

Najpogostejši neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so **zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri najmanj 10 od 100 bolnikov):

- glavobol, driska, občutek siljenja na bruhanje (navzea)
- bolečine v mišicah in mišična oslabeledost (če so ravni kreatin-kinaze v krvi povišane)

Drugi možni neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so **pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 10 od 100 bolnikov):

- omotica, oslabeledost, težave s spanjem, nenavadne sanje
- bruhanje, prebavne motnje, ki privedejo do slabega počutja po zaužitem obroku, bolečina v trebuhu
- izpuščaji (vključno z rdečimi pikami ali ogrci, včasih z mehurjasto in oteklo kožo), kar je lahko alergična reakcija, srbečica, sprememba obarvanosti kože, vključujoč temne lise
- bolečina

Preiskave lahko kažejo tudi:

- nizko število belih krvnih teles (zmanjšanje števila belih krvnih teles lahko povzroči večjo nagnjenost k okužbam)
- povišani trigliceridi (maščobne kisline), bilirubin (žolčno barvilo) ali sladkor v krvi
- težave z jetri in trebušno slinavko

Naslednji neželeni učinki so **občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- anemija (nizko število rdečih krvnih teles)
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla

Drugi možni učinki

Pri otrocih, ki so prejeli emtricitabin, je bila zelo pogosta tudi **sprememba obarvanosti kože**, vključujoč temne lise in pogosta **anemija** (nizko število rdečih krvnih teles). Če je tvorba rdečih krvnih teles zmanjšana, se pri otroku lahko pojavijo znaki utrujenosti ali zadihanosti.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih

lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Emtriva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C), dokler ne odprete.

Po odprtju shranjujte plastenko pri temperaturi do 25 °C. Po odprtju plastenke morate raztopino uporabiti v roku 45 dni. Priporočljivo je, da na ovojnino zapišete datum, ko ste zdravilo vzeli iz hladilnika.

Če vam je po 45 dneh ostalo še kaj raztopine v plastenki, morate to raztopino zavreči v skladu z lokalnimi predpisi ali vrniti nazaj v lekarno.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Emtriva

- **Zdravilna učinkovina je** *emtricitabin*. En mililiter peroralne raztopine Emtriva vsebuje 10 mg emtricitabina (10 mg/ml).
- **Druge sestavine zdravila so:** aroma sladkorne pene (Cotton candy flavouring), dinatrijev edetat, klorovodikova kislina, metilparahidroksibenzoat (E218), propilenglikol, propilparahidroksibenzoat (E216), natrijev hidroksid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, oranžno FCF (E110), prečiščena voda, ksilitol (E967).

Izgled zdravila Emtriva in vsebina pakiranja

Peroralna raztopina Emtriva je prozorna tekočina, oranžne do temno oranžne barve, na voljo v 170 ml plastenki skupaj z merico.

Zdravilo Emtriva je na razpolago tudi v obliki trdih kapsul, kar je namenjeno bolnikom, ki tehtajo vsaj 33 kg in lahko pogoltnejo trdo kapsulo. Za uporabo Emtriva 200 mg trde kapsule je na voljo posebno navodilo za uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.