

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Emtriva 200 mg твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg емтрицитабин (emtricitabine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула.

Всяка капсула има бяло непрозрачно тяло и светло-синьо непрозрачно капаче с размери 19,4 mm x 6,9 mm. С черно мастило върху капачето на всяка капсула има отпечатан надпис „200 mg“, а върху тялото – надпис „GILEAD“ и [логото на Gilead].

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Emtriva е показан за лечение на възрастни пациенти и деца на и над 4 месеца, инфектирани с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1), в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти.

Това показание е базирано на проучвания при пациенти без предварително лечение, както и при такива с предварително лечение със стабилен вирусологичен контрол. Няма опит в приложението на Emtriva при пациенти с неуспешна настояща терапевтична схема, или при такива с няколко неуспешни терапевтични схеми (вж. точка 5.1).

Когато се взима решение за прилагане на нова терапевтична схема при пациенти с неуспешна антиретровирусна терапевтична схема трябва внимателно да се преценят видовете мутации, свързани с различните лекарствени продукти и анамнезата за вече приложено лечение при всеки отделен пациент. При наличие на възможност би било подходящо тестване на резистентността.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Терапията трябва да се назначи от лекар с опит в лечението на HIV инфекции.

#### Дозировка

Emtriva 200 mg твърди капсули може да се приемат със или без храна.

*Възрастни:* Препоръчителната доза Emtriva е една твърда капсула от 200 mg, приета перорално веднъж дневно.

Ако пациент пропусне една доза Emtriva в рамките на 12 часа от обичайното време за приемането ѝ, той трябва да приеме Emtriva с или без храна възможно най-скоро и да продължи по обичайната си дозова схема. Ако пациент пропусне една доза Emtriva с повече от 12 часа и вече почти е дошло време за следващата доза, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната дозова схема.

Ако пациентът повърне в рамките на 1 час след приема на Emtriva, трябва да приеме друга доза. Ако пациентът повърне след повече от 1 час след приема на Emtriva, той не трябва да приема още една доза.

#### Специални популации

**Старческа възраст:** Няма данни за безопасността и ефикасността при пациенти над 65-годишна възраст. Въпреки това не се налага адаптиране на препоръчителната дневна доза за възрастни, освен ако няма доказателства за бъбречна недостатъчност.

**Бъбречна недостатъчност:** Емтрицитабин се елиминира чрез бъбречна екскреция и при пациенти с бъбречна недостатъчност експозицията на емтрицитабин е значително повишена (вж. точка 5.2). При всички пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min се налага адаптиране на дозата или дозовия интервал (вж. точка 4.4).

В Таблица 1 по-долу са показани указанията за адаптиране на дозовия интервал за твърдите капсули от 200 mg според степента на бъбречната недостатъчност. Безопасността и ефикасността на тези препоръки за адаптиране на дозовия интервал на всеки 72 или 96 часа при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min не са оценени клинично. Затова при такива пациенти трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението както и бъбречната функция (вж. точка 4.4).

Пациентите с бъбречна недостатъчност могат да бъдат лекувани и с Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор с цел получаване на по-ниска дневна доза емтрицитабин. Моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор.

**Таблица 1: Указания за дозовия интервал за твърди капсули от 200 mg, адаптиран според креатининовия клирънс**

|                                                                  | Креатининов клирънс (ml/min)                   |                                                |                                                                            |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                  | ≥ 30                                           | 15-29                                          | < 15 (практически без бъбречна функция и изискващ периодична хемодиализа)* |
| <b>Препоръчителен дозов интервал за твърди капсули от 200 mg</b> | По една твърда капсула 200 mg на всеки 24 часа | По една твърда капсула 200 mg на всеки 72 часа | По една твърда капсула 200 mg на всеки 96 часа                             |

\* Предполага 3-часови хемодиализни сеанси три пъти седмично, започващи поне 12 часа след приложението на последната доза емтрицитабин.

Няма проучвания при пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност (КСБН), лекувани с други форми на диализа като амбулаторна перитонеална диализа, и затова не могат да бъдат дадени препоръки за дозировката.

**Чернодробна недостатъчност:** Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност. Въпреки това, базирайки се на минималното метаболизиране на емтрицитабин и елиминирането му от бъбреците, е малко вероятно да се наложи адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точка 5.2).

Ако лечението с Emtriva бъде прекратено при пациенти, коинфектирани с HIV и вируса на хепатит В (HBV), тези пациенти трябва да бъдат следени внимателно за наличието на данни за обостряне на хепатита (вж. точка 4.4).

**Педиатрична популация:** Препоръчителната доза Emtriva за деца на възраст 4 месеца и повече и юноши до 18-годишна възраст, тежащи поне 33 kg, които могат да гълтат твърди капсули, е една твърда капсула от 200 mg, приета перорално веднъж дневно.

Липсват данни относно ефикасността, а данните относно безопасността на емтрицитабин при кърмачета под 4-месечна възраст са само много ограничени. Затова употребата на Emtriva не се препоръчва при тези на възраст под 4 месеца (за фармакокинетичните данни в тази възрастова група вж. точка 5.2).

Липсват данни, на базата на които да се направят препоръки за дозата при педиатрични пациенти с бъбречна недостатъчност.

#### Начин на приложение

Твърдите капсули Emtriva 200 mg трябва да се приемат веднъж дневно, перорално със или без храна.

Emtriva се предлага и като перорален разтвор 10 mg/ml за приложение при кърмачета на възраст 4 месеца и повече, деца и пациенти, които не са в състояние да гълтат твърди капсули и при пациенти с бъбречна недостатъчност. Моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор. Поради разлика в бионаличността на емтрицитабин при двете форми - твърди капсули и перорален разтвор, 240 mg емтрицитабин, приложени като перорален разтвор, трябва да доведат до сходни плазмени нива, както тези, наблюдавани след приложението на една твърда капсула емтрицитабин 200 mg (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи

Емтрицитабин не се препоръчва като монотерапия за лечение на инфекция с HIV. Той трябва да се прилага в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. Моля направете също така справка и с Кратките характеристики и на другите антиретровирусни лекарствени продукти, включени в комбинираната терапевтична схема.

#### Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Emtriva не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин, или лекарствени продукти, съдържащи ламивудин.

#### Опортюнистични инфекции

При пациенти, получаващи емтрицитабин или друга антиретровирусна терапия, може да продължат да се развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на инфекцията с HIV и затова пациентите трябва да останат под внимателно наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със заболявания, свързани с HIV.

#### Бъбречна функция

Емтрицитабин се елиминира предимно от бъбреците чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Експозицията на емтрицитабин може да е значително по-висока при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), получаващи дневна доза от 200 mg емтрицитабин под формата на твърди капсули или 240 mg като перорален разтвор. Следователно при всички пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min се налага или адаптиране на дозовия интервал (при лечение с Emtriva 200 mg твърди капсули) или редукция на дневната доза емтрицитабин (при лечение с Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор). Безопасността и ефикасността на указанията за коригиране на дозовите интервали в точка 4.2 се базират на данни и моделиране на фармакокинетиката на единична доза и не са клинично оценени. Затова при пациенти, лекувани с емтрицитабин при удължени дозови интервали, е необходимо клиничният отговор от лечението и бъбречната функция внимателно да се следят (вж. точки 4.2 и 5.2).

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на емтрицитабин с други лекарствени продукти, които се елиминират чрез активна тубулна секреция, тъй като това едновременно приложение може да доведе до повишаване на серумните концентрации на емтрицитабин или на другия лекарствен продукт поради конкурирането им за този общ път на елиминиране (вж. точка 4.5).

#### Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

#### Чернодробна функция

Пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, вкл. активен хроничен хепатит имат повишена честота на нарушения на чернодробната функция по време на прилагане на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) и състоянието им трябва да се проследява в съответствие със стандартната практика. Пациентите с хронична инфекция с хепатит В или С, лекувани с КАРТ, имат повишен риск за развитие на тежки и потенциално фатални нежелани чернодробни реакции. Ако едновременно се прилага антивирусна терапия за хепатит В или С, моля направете справка със съответните Кратки характеристики на тези лекарствени продукти.

Ако при такива пациенти се наблюдава обостряне на чернодробното заболяване, трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на лечението.

#### Пациенти, коинфектирани с HBV

Емтрицитабин е активен *in vitro* срещу HBV. Въпреки това наличните данни за ефикасността и безопасността на емтрицитабин (под формата на твърди капсули 200 mg веднъж дневно) при пациенти с коинфекция с HIV и HBV са ограничени. Приложението на емтрицитабин при пациенти с хроничен HBV индуцира същите видове мутации в последователността YMDD, наблюдавани и при терапията с ламивудин. Мутацията на YMDD обуславя резистентност към емтрицитабин и към ламивудин.

При пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, трябва да се следят внимателно клиничните и лабораторни показатели, доказващи обостряне на хепатита В продължение на поне няколко месеца след спиране на лечението с емтрицитабин. Такива обостряния са наблюдавани след прекъсване на лечението с емтрицитабин при пациенти, инфектирани с HBV, но без съпътстваща инфекция с HIV и са били диагностицирани предимно на базата на повишаване на серумните нива на аланин-аминотрансферазата (ALT) в допълнение към повторната поява на HBV ДНК. При някои от тези пациенти, реактивацията на HBV е била свързана с по-тежко чернодробно заболяване, включително декомпенсация и чернодробна недостатъчност. Няма достатъчно доказателства, за да се определи дали повторното започване на емтрицитабин променя хода на обострянията на хепатита след лечение. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза прекратяването на лечението не се препоръчва, тъй като обострянията на хепатита след прекратяване на лечението може да доведат до чернодробна декомпенсация.

#### Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия,

хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези открития трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези открития не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

#### Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини тежки клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се приложи лечение ако е необходимо.

В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

#### Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

#### Старческа възраст

Emtriva не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. Пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, затова е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти в старческа възраст с Emtriva.

#### Педиатрична популация

В допълнение към нежеланите реакции, наблюдавани при възрастни, анемия и промяна на цвета на кожата са наблюдавани по-често при клинични проучвания, включващи инфектирани с HIV педиатрични пациенти (вж. точка 4.8).

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

*In vitro* емтрицитабин не води до инхибиране на метаболизма, осъществен от някоя от следните човешки изоформи на CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Емтрицитабин не инхибира ензимите, отговорни за глюкуронирането. На база резултатите от тези *in vitro* експерименти и известния път на елиминиране на емтрицитабин възможността за осъществени чрез CYP450 взаимодействия, включващи емтрицитабин, с други лекарствени продукти е малка.

Няма клинично значими взаимодействия при едновременното приложение на емтрицитабин с индинавир, зидовудин, ставудин, фамцикловир или тенофовир дизопроксил фумарат.

Емтрицитабин основно се екскретира чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Ефектът от едновременното приложение на емтрицитабин с други лекарствени продукти, които

се екскретират от бъбреците или такива, за които е известно, че засягат бъбречната функция, не е проучван, с изключение на фамцикловир и тенофовир дизопроксил фумарат. Едновременното приложение на емтрицитабин заедно с лекарствени продукти, които се елиминират чрез тубулна секреция, може да доведе до повишаване или на серумните концентрации на емтрицитабин или на другия едновременно прилаган лекарствен продукт, поради конкуриране за пътя на елиминиране.

До момента няма клиничен опит от едновременното приложение с цитидинови аналози. Следователно към настоящия момент не може да се препоръча прилагането на емтрицитабин в комбинация с ламивудин за лечението на инфекция с HIV.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност) не показват малформации или фетална/неонатална токсичност, свързана с емтрицитабин. Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност. Употребата на емтрицитабин може да се обмисли по време на бременност, ако е необходимо.

##### Кърмене

Установено е, че емтрицитабин се екскретира в кърмата. Има недостатъчна информация за ефектите на емтрицитабин при новородени/кърмачета. Затова Emtriva не трябва да се използва в периода на кърмене.

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

##### Фертилитет

Липсват данни от проучвания при хора за ефекта на емтрицитабин. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на емтрицитабин върху фертилитета.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Във всеки случай пациентите трябва да бъдат предупредени, че има съобщения за замаяност по време на лечение с емтрицитабин.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

При клинични проучвания при инфектирани с HIV възрастни, най-често наблюдаваните нежелани реакции към емтрицитабин са били диария (14,0 %), главоболие (10,2 %), повишено ниво на креатин-киназата (10,2 %) и гадене (10,0 %). В допълнение към нежеланите реакции при възрастни, анемия (9,5 %) и промяна на цвета на кожата (31,8 %) са наблюдавани по-често при клинични проучвания, включващи инфектирани с HIV педиатрични пациенти.

Прекратяването на терапията с Emtriva при пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, може да е свързано с тежко остро обостряне на хепатита (вж. точка 4.4).

##### Таблично обобщение на нежеланите реакции

Оценката на нежеланите реакции от данните от клиничните проучвания е базирана на опита от три проучвания при възрастни (n = 1 479) и три педиатрични проучвания (n = 169). В проучванията при възрастни 1 039 пациенти без предварително лечение и 440 с предварително лечение са приемали емтрицитабин (n = 814) или сравнителен лекарствен продукт (n = 665) в продължение на 48 седмици в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти.

В Таблица 2 по-долу са изброени нежеланите реакции при възрастни от клинични проучвания и постмаркетинговия опит, за които се приема, че (е поне възможно да) са свързани с прилаганото лечение, подредени по системно-органи класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите им се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) или нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ).

**Таблица 2: Таблично обобщение на нежеланите реакции, свързани с емтрицитабин, базирано на клинични проучвания и постмаркетинговия опит**

| Честота                                                                 | Емтрицитабин                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>                          |                                                                                                                                                            |
| Чести:                                                                  | неутропения                                                                                                                                                |
| Нечести:                                                                | анемия <sup>2</sup>                                                                                                                                        |
| <i>Нарушения на имунната система:</i>                                   |                                                                                                                                                            |
| Чести:                                                                  | алергична реакция                                                                                                                                          |
| <i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>                            |                                                                                                                                                            |
| Чести:                                                                  | хипертриглицеридемия, хипергликемия                                                                                                                        |
| <i>Психични нарушения:</i>                                              |                                                                                                                                                            |
| Чести:                                                                  | безсъние, патологични сънища                                                                                                                               |
| <i>Нарушения на нервната система:</i>                                   |                                                                                                                                                            |
| Много чести:                                                            | главоболие                                                                                                                                                 |
| Чести:                                                                  | замаяност                                                                                                                                                  |
| <i>Стомашно-чревни нарушения:</i>                                       |                                                                                                                                                            |
| Много чести:                                                            | диария, гадене                                                                                                                                             |
| Чести:                                                                  | повишено ниво на амилазата, вкл. повишено ниво на панкреатичната амилаза, повишено ниво на серумната липаза, повръщане, абдоминална болка, диспепсия       |
| <i>Хепатобилиарни нарушения:</i>                                        |                                                                                                                                                            |
| Чести:                                                                  | повишено серумно ниво на аспартат-аминотрансферазата (AST) и/или повишено серумно ниво на ALT, хипербилирубинемия                                          |
| <i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>                          |                                                                                                                                                            |
| Чести:                                                                  | везикулобулозен обрив, пустулозен обрив, макулопапулозен обрив, обрив, сърбеж, уртикария, промяна на цвета на кожата (повишена пигментация) <sup>1,2</sup> |
| Нечести:                                                                | ангиоедем <sup>3</sup>                                                                                                                                     |
| <i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i> |                                                                                                                                                            |
| Много чести:                                                            | повишено ниво на креатин-киназата                                                                                                                          |
| <i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>                |                                                                                                                                                            |
| Чести:                                                                  | болка, астения                                                                                                                                             |

<sup>1</sup> За повече подробности вижте точка 4.8, *Описание на избрани нежелани реакции*.

<sup>2</sup> При прилагане на емтрицитабин при педиатрични пациенти анемията е била честа, а промяната на цвета на кожата (повишена пигментация) - много честа (вж. точка 4.8, *Педиатрична популация*)

<sup>3</sup> Тази нежелана реакция, която е открита в периода на постмаркетингово наблюдение, не е наблюдавана в рандомизирани контролирани клинични проучвания при възрастни или клинични проучвания при деца с HIV с емтрицитабин. Категорията по честота „нечести“ е оценена от статистическо изчисление, базирано на общия брой пациенти, получаващи емтрицитабин при тези клинични проучвания (n = 1 563).

#### Описание на избрани нежелани реакции

*Промяна на цвета на кожата (повишена пигментация):* Промяната на цвета на кожата, проявяваща се като хиперпигментация основно по дланите и/или ходилата, обикновено е била лека, асимптоматична и без голямо клинично значение. Не е известен механизмът.

*Метаболитни параметри:* По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

*Синдром на имунна реактивация:* При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

*Остеонекроза:* Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Оценката на нежеланите реакции при педиатрични пациенти от данните от клиничните проучвания е базирана на опита от три педиатрични проучвания (n = 169), при които инфектирани с HIV педиатрични пациенти без предварително лечение (n = 123) и такива с предварително лечение (n = 46) на възраст от 4 месеца до 18 години са лекувани с емтрицитабин в комбинация с други антиретровирусни средства.

В допълнение към нежеланите реакции при възрастни (вж. точка 4.8, *Таблично обобщение на нежеланите реакции*), следните нежелани реакции са наблюдавани по-често при педиатрични пациенти: анемията е била честа (9,5 %), а промяната на цвета на кожата (засилена пигментация) е била много честа (31,8 %) при педиатрични пациенти.

#### Други специални популации

*Старческа възраст:* Emtriva не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. Пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, затова е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти в старческа възраст с Emtriva (вж. точка 4.2).

*Пациенти с бъбречно увреждане:* Емтрицитабин се елиминира чрез бъбречна екскреция и при пациенти с бъбречна недостатъчност експозицията на емтрицитабин е значително повишена. При всички пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min се налага адаптиране на дозата или дозовия интервал (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

*Пациенти, коинфектирани с HIV/HBV:* Профилът на нежеланите реакции при пациенти, коинфектирани с HBV, е сходен с този, наблюдаван при пациенти, инфектирани с HIV без коинфекция с HBV. Въпреки това, както би трябвало да се очаква при тази популация пациенти, по-често е наблюдавано повишаване на нивата на AST и ALT в сравнение с общата популация пациенти, инфектирани с HIV.

*Обостряния на хепатита след прекратяване на лечението:* При пациенти, инфектирани с HIV и коинфектирани с HBV, хепатитът може да се обостри след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Прилагането на дози до 1 200 mg емтрицитабин е било свързано с изброените по-горе нежелани реакции (вж. точка 4.8).

В случаи на предозиране състоянието на пациентите трябва да се следи за признаци на интоксикация и ако се налага да се проведе стандартно поддържащо лечение.

До 30 % от дозата емтрицитабин може да се отстрани чрез хемодиализа. Не е известно, дали емтрицитабин може да се отстрани чрез перитонеална диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AF09

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Емтрицитабин представлява синтетичен нуклеозиден аналог на цитидина с действие, специфично за HIV-1, HIV-2 и HBV.

Емтрицитабин се фосфорилира от клетъчните ензими до емтрицитабин 5'-трифосфат, който конкурентно инхибира обратната транскриптаза на HIV-1, водейки до прекъсване на ДНК веригата. Емтрицитабин представлява слаб инхибитор на  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\epsilon$  ДНК полимеразата при бозайници и митохондриалната  $\gamma$  ДНК полимераза.

*In vitro* емтрицитабин не проявява цитотоксичност върху моноклеарни клетки от периферна кръв (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs), определени лимфоцитни и моноцитно-макрофагеални клетъчни линии или прекурсорни клетки от костен мозък. Няма доказателства за токсичност върху митохондрии *in vitro* или *in vivo*.

*Антивирусна активност in vitro*: Стойността на 50 % инхибиторна концентрация ( $IC_{50}$ ) за емтрицитабин срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е била в интервала 0,0013 до 0,5  $\mu\text{mol/l}$ . В комбинирани проучвания на емтрицитабин с протеазни инхибитори (ПИ), нуклеозидни, нуклеотидни и не-нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза на HIV, са наблюдавани допълнителни синергични ефекти. Повечето от тези комбинации не са проучвани при хора.

При тестове за активност срещу лабораторни щамове на HBV, стойността на  $IC_{50}$  за емтрицитабин е била в интервала 0,01 до 0,04  $\mu\text{mol/l}$ .

*Резистентност*: Резистентност на HIV-1 към емтрицитабин се развива като резултат от промени в кодон 184, където метионин се заменя с валин (бил е наблюдаван и преходен изолевцин) в обратната транскриптаза на HIV. Тази мутация на HIV-1 се наблюдава *in vitro* и при пациенти, инфектирани с HIV-1.

Резистентните към емтрицитабин вируси са имали кръстосана резистентност към ламивудин, но са запазили чувствителност към други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ) (зидовудин, ставудин, тенофовир, абакавир и диданозин), всички не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ) и всички ПИ. Резистентните на зидовудин, диданозин и ННИОТ вируси са запазили чувствителността си към емтрицитабин ( $IC_{50}$  = 0,002  $\mu\text{mol/l}$  до 0,08  $\mu\text{mol/l}$ ).

#### Клинична ефикасност и безопасност

Установено е, че емтрицитабин в комбинация с други антиретровирусни средства, вкл. нуклеозидни аналози, не-нуклеозидни аналози и ПИ, е ефективен за лечението на инфекция с HIV при пациенти без предварително лечение и при такива с предварително лечение със стабилен вирусологичен контрол. Няма опит в приложението на емтрицитабин при пациенти с неуспешна настояща терапевтична схема, или при такива с няколко неуспешни терапевтични схеми.

При възрастни без предварително антиретровирусно лечение емтрицитабин е показал значителни преимущества спрямо ставудин, когато двата лекарствени продукта са приемани в продължение на 48 седмично лечение в комбинация с диданозин и ефавиренц. Фенотипният анализ не е показал значителни промени в чувствителността към емтрицитабин с изключение на случаите на развита се мутация M184V/I.

При възрастни с предварително лечение със стабилен вирусологичен контрол емтрицитабин в комбинация с НИОТ (ставудин или зидовудин) и ПИ или ННИОТ в продължение на 48 седмици не е довел до по-лоши резултати от ламивудин (77 % емтрицитабин, 82 % ламивудин) по отношение на процента пациенти, отговорили на лечението ( $< 400$  копия/ml). Допълнително, във второ проучване възрастни с предходна високо активна антиретровирусна терапия (HAART – *highly active antiretroviral therapy*), базирана на стабилни ПИ са били рандомизирани в две групи – на терапевтична схема, включваща емтрицитабин веднъж дневно или да продължат терапевтичната схема с ПИ-HAART. 48 седмична терапевтична схема с емтрицитабин е показала еквивалентност по отношение на пациентите с  $< 400$  копия/ml HIV РНК (94 % емтрицитабин срещу 92 %) и по-голямо отношение на пациенти с  $< 50$  копия/ml HIV РНК (95 % емтрицитабин срещу 87 %) в сравнение с групата пациенти, продължили терапевтичната схема с ПИ-HAART.

#### Педиатрична популация

При кърмачета и деца над 4-месечна възраст при голямата част от пациентите е постигната или задържана пълна супресия на HIV-1 РНК в плазмата в продължение на 48 седмици (при 89 % достигнати  $\leq 400$  копия/ml и при 77 % достигнати  $\leq 50$  копия/ml).

Няма клиничен опит за приложението на емтрицитабин при кърмачета на по-малко от 4-месечна възраст.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

След перорално приложение емтрицитабин се абсорбира бързо и напълно с достигане на пикова плазмена концентрация 1 до 2 часа след приема. При 20 инфектирани с HIV пациента, получавали 200 mg емтрицитабин дневно под формата на твърди капсули, стационарната плазмена пикова концентрация на емтрицитабин ( $C_{max}$ ), минималната концентрация ( $C_{min}$ ) и площта под кривата на плазмената концентрация спрямо времето при 24-часов дозов интервал (AUC) са били съответно  $1,8 \pm 0,7$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $0,09 \pm 0,07$   $\mu\text{g/ml}$  и  $10,0 \pm 3,1$   $\mu\text{g h/ml}$ . Плазмените концентрации по време на стационарното състояние са достигнали нива приблизително 4 пъти над *in vitro* определените  $IC_{90}$  стойности за анти-HIV активност.

Установено е, че абсолютната бионаличност на емтрицитабин от Emtriva 200 mg твърди капсули е 93 %, а абсолютната бионаличност от Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор е 75 %.

При пилотно проучване при деца и проучване за определяне на биоеквивалентността при възрастни Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор е показал около 80 % от бионаличността на Emtriva 200 mg твърди капсули. Не е известна причината за тази разлика. Поради тази разлика в бионаличността 240 mg емтрицитабин приложени като перорален разтвор би трябвало да доведат до сходни плазмени нива като тези, наблюдавани след прилагането на една твърда капсула емтрицитабин 200 mg. Ето защо, деца, тежащи поне 33 kg, може да приемат или по една твърда капсула от 200 mg дневно или перорален разтвор до максимална еднократна доза от 240 mg (24 ml).

Приложението на Emtriva 200 mg твърди капсули с храна, богата на мазнини или приемът на Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор с храна, богата или бедна на мазнини, не променят системната експозиция ( $AUC_{0-\infty}$ ) на емтрицитабин. Ето защо, Emtriva 200 mg твърди капсули и Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор може да се прилагат с или без храна.

#### Разпределение

*In vitro* свързването на емтрицитабин с човешки плазмени протеини е било  $< 4$  % и е било независимо от концентрацията в интервала 0,02-200  $\mu\text{g/ml}$ . Средното отношение на плазмената към кръвната концентрация е приблизително 1,0, а средното отношение на семенната към плазмената концентрация е приблизително 4,0.

Обемът на разпределение след интравенозно приложение на емтрицитабин е бил  $1,4 \pm 0,3$  l/kg, което показва, че емтрицитабин се разпределя в целия организъм, както в интрацелуларната, така и в екстрацелуларната течност.

#### Биотрансформация

Метаболизмът на емтрицитабин е ограничен. Биотрансформацията на емтрицитабин включва оксидация на тиоловата група до 3'-сулфоксидни диастеромери (приблизително 9 % от дозата) и конюгиране с глюкуронова киселина до 2'-О-глюкуронид (приблизително 4 % от дозата).

Емтрицитабин не инхибира *in vitro* лекарствения метаболизъм, осъществен от следните изоензими на човешкия CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4.

Също така емтрицитабин не инхибира уридин-5'-дифосфоглюкуронил трансферазата – ензимът, отговорен за глюкуронирането.

#### Елиминиране

Емтрицитабин се екскретира основно от бъбреците като цялата приложена доза се открива в урината (приблизително 86 %) и фекалиите (приблизително 14 %). Тринадесет процента от общата доза емтрицитабин се открива в урината под формата на три метаболита. Системният клирънс на емтрицитабин е средно 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). След перорално приложение елиминационният полуживот на емтрицитабин е приблизително 10 часа.

#### Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на емтрицитабин е пропорционална на доза в дозовия интервал 25-200 mg след еднократно или многократно приложение.

*Интрацелуларна фармакокинетика:* В клинично проучване е бил установен интрацелуларен полуживот от 39 часа на емтрицитабин трифосфат в PBMCs. Интрацелуларните нива на трифосфатите са се повишавали с дозата, но са достигнали плато при доза 200 mg или по-висока.

#### Възрастни с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетичните параметри са определени след прилагане на единична доза емтрицитабин 200 mg под формата на твърди капсули на 30 пациента, неинфектирани с HIV, които са били с различни степени на бъбречна недостатъчност. Пациентите са били групирани според изходния креатининов клирънс (> 80 ml/min – нормална функция; 50-80 ml/min – леко увреждане; 30-49 ml/min – умерено увреждане; < 30 ml/min – тежко увреждане; < 15 ml/min - практически без бъбречна функция, изискващи хемодиализа).

Системната експозиция на емтрицитабин (средно  $\pm$  стандартно отклонение) се е повишила от  $11,8 \pm 2,9$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  при пациенти с нормална бъбречна функция до  $19,9 \pm 1,1$ ,  $25,0 \pm 5,7$  и  $34,0 \pm 2,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  съответно при пациенти с леко, умерено и тежко увреждане на бъбречната функция.

При пациенти с КСБН на хемодиализа приблизително 30 % от дозата емтрицитабин се открива в диализата след 3-часов диализен период, започнат в рамките на 1,5 часа от приема на дозата емтрицитабин (при кръвоток 400 ml/min и дебит на диализата приблизително 600 ml/min).

#### Чернодробна недостатъчност

Фармакокинетиката на емтрицитабин при неинфектирани с HBV пациенти с различна степен на чернодробна недостатъчност не е проучена. Най-общо фармакокинетиката на емтрицитабин при пациенти, инфектирани с HBV е сходна с тази при здрави и при инфектирани с HIV.

#### Възраст

Няма данни за фармакокинетиката при пациенти в старческа възраст (над 65-годишна възраст).

### Пол

Въпреки че средните  $C_{\max}$  и  $C_{\min}$  са приблизително с 20 % по-високи и средната AUC – 16 % по-висока при жени в сравнение с мъже, се приема, че тази разлика не е от клинично значение.

### Етническа принадлежност

Не са установени клинично значими различия във фармакокинетиката в зависимост от етническата принадлежност.

### Педиатрична популация

Най-общо фармакокинетиката на емтрицитабин при кърмачета, деца и юноши (възраст от 4 месеца до 18 години) е сходна с тази при възрастни.

Средната AUC при 77 кърмачета, деца и юноши, получаващи по 6 mg/kg емтрицитабин веднъж дневно като перорален разтвор или под формата на твърди капсули от 200 mg веднъж дневно е била сходна със средната AUC от 10,0  $\mu\text{g h/ml}$  при 20 възрастни, получаващи твърди капсули от 200 mg веднъж дневно.

При отворено, несравнително проучване са получени данни за фармакокинетиката при 20 новородени от майки, инфектирани с HIV, които са получили два 4-дневни курса на лечение с перорален разтвор емтрицитабин между първата седмица от живота и 3 месечна възраст при дози от 3 mg/kg веднъж дневно. Тази доза представлява половината от одобрената за кърмачета на възраст 4 месеца и повече (6 mg/kg). Привидният тотален телесен клирънс (CL/F) при стационарно състояние се е повишавал с възрастта през този 3-месечния период със съответно намаляване на AUC. Плазмената експозиция на емтрицитабин (AUC) при кърмачета до 3-месечна възраст, получаващи 3 mg/kg емтрицитабин веднъж дневно, е била сходна с тази, наблюдавана при прилагане на дневни дози от 6 mg/kg при възрастни и деца на възраст 4 месеца и повече, инфектирани с HIV.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни за емтрицитабин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Съдържание на капсулата

Кросповидон  
Магнезиев стеарат (E572)  
Микрокристална целулоза (E460)  
Повидон (E1201)

#### Състав на капсулата

Желатин  
Индигодин (E132)  
Титанов диоксид (E171)

#### Мастилото за надписа съдържа

Черен железен оксид (E172)  
Шеллак (E904)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

Бутилка

4 години

Блистер

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка от полипропилен, съдържаща 30 твърди капсули.

Блистери, направени от полихлортрифлуоретилен (PCTFE)/полиетилен (PE)/поливинилхлорид (PVC)/алуминий. Всяка блистерна опаковка съдържа 30 твърди капсули.

Съдържание на опаковката: 30 твърди капсули.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/261/001

EU/1/03/261/002

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 24 октомври 2003

Дата на последно подновяване: 22 септември 2008

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml от пероралния разтвор Emtriva съдържа 10 mg емтрицитабин (emtricitabine).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка доза (24 ml) съдържа 36 mg метил парахидроксибензоат (E218), 3,6 mg пропил парахидроксибензоат (E216), 1,2 mg сънсет жълто (E110), 480 mg пропиленгликол и 38 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Перорален разтвор

Разтворът е бистър, оранжев до тъмно-оранжев на цвят.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Emtriva е показан за лечение на възрастни пациенти и деца на и над 4 месеца, инфектирани с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1), в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти.

Това показание е базирано на проучвания при пациенти без предварително лечение, както и при такива с предварително лечение със стабилен вирусологичен контрол. Няма опит в приложението на Emtriva при пациенти с неуспешна настояща терапевтична схема, или при такива с няколко неуспешни терапевтични схеми (вж. точка 5.1).

Когато се взима решение за прилагане на нова терапевтична схема при пациенти с неуспешна антиретровирусна терапевтична схема трябва внимателно да се преценят видовете мутации, свързани с различните лекарствени продукти и анамнезата за вече приложено лечение при всеки отделен пациент. При наличие на възможност би било подходящо тестване на резистентността.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Терапията трябва да се назначи от лекар с опит в лечението на HIV инфекции.

#### Дозировка

Emtriva 10 mg/ml пероралният разтвор може да се приема със или без храна. Осигурена е мерителна чашка (вж. точка 6.5).

*Възрастни:* Препоръчителната доза Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор е 240 mg (24 ml) веднъж дневно.

Ако пациент пропусне една доза Emtriva в рамките на 12 часа от обичайното време за приемането ѝ, той трябва да приеме Emtriva с или без храна възможно най-скоро и да продължи по обичайната си дозова схема. Ако пациент пропусне една доза Emtriva с повече от 12 часа и вече почти е дошло време за следващата доза, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната дозова схема.

Ако пациентът повърне в рамките на 1 час след приема на Emtriva, трябва да приеме друга доза. Ако пациентът повърне след повече от 1 час след приема на Emtriva, той не трябва да приема още една доза.

Emtriva 200 mg твърди капсули се предлагат за възрастни, юноши и деца, тежащи поне 33 kg, които са в състояние да преглъщат твърди капсули. Моля направете справка с Кратката характеристика на продукта Emtriva 200 mg твърди капсули. Поради разлика в бионаличността на емтрицитабин при двете форми - твърди капсули и перорален разтвор, 240 mg емтрицитабин, приложени като перорален разтвор (24 ml) трябва да доведат до сходни плазмени нива, както тези, наблюдавани след приложението на една твърда капсула емтрицитабин 200 mg (вж. точка 5.2).

#### Специални популации

**Старческа възраст:** Няма данни за безопасността и ефикасността при пациенти над 65-годишна възраст. Въпреки това не се налага адаптиране на препоръчителната дневна доза за възрастни, освен ако няма доказателства за бъбречна недостатъчност.

**Бъбречна недостатъчност:** Емтрицитабин се елиминира чрез бъбречна екскреция и при пациенти с бъбречна недостатъчност експозицията на емтрицитабин е значително повишена (вж. точка 5.2). При всички пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min се налага адаптиране на дозата или дозовия интервал (вж. точка 4.4).

В Таблица 1 по-долу са показани дневните дози Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор според степента на бъбречната недостатъчност. Безопасността и ефикасността на тези дози не са оценени клинично. Затова при такива пациенти трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението както и бъбречната функция (вж. точка 4.4).

Пациентите с бъбречна недостатъчност също могат да бъдат лекувани с Emtriva 200 mg твърди капсули, но при променени дозови интервали. Моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта Emtriva 200 mg твърди капсули.

**Таблица 1: Дневни дози Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор, адаптирани според креатининовия клирънс**

|                                                                                  | Креатининов клирънс (ml/min) |                 |                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                  | ≥ 30                         | 15-29           | < 15 (практически без бъбречна функция и изискващ периодична хемодиализа)* |
| <b>Препоръчителната доза Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор на всеки 24 часа</b> | 240 mg<br>(24 ml)            | 80 mg<br>(8 ml) | 60 mg<br>(6 ml)                                                            |

\* Предполага 3-часови хемодиализни сеанси три пъти седмично, започващи поне 12 часа след приложението на последната доза емтрицитабин.

Няма проучвания при пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност (КСБН), лекувани с други форми на диализа като амбулаторна перитонеална диализа, и затова не могат да бъдат дадени препоръки за дозировката.

**Чернодробна недостатъчност:** Няма данни, на базата на които да се направят препоръки за дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност. Въпреки това, базирайки се на минималното метаболизиране на емтрицитабин и елиминирането му от бъбреците, е малко

вероятно да се наложи адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точка 5.2).

Ако лечението с Emtriva бъде прекратено при пациенти, коинфектирани с HIV и вируса на хепатит В (HBV), тези пациенти трябва да бъдат следени внимателно за наличието на данни за обостряне на хепатита (вж. точка 4.4).

*Педиатрична популация:* Препоръчителната доза Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор е 6 mg/kg до максимум 240 mg (24 ml) веднъж дневно.

Деца на възраст 4 месеца и повече, тежащи поне 33 kg, могат или да приемат по една твърда капсула 200 mg дневно или да приемат емтрицитабин като перорален разтвор до максимум 240 mg веднъж дневно.

Липсват данни относно ефикасността, а данните относно безопасността на емтрицитабин при кърмачета под 4-месечна възраст са само много ограничени. Затова употребата на Emtriva не се препоръчва при тези на възраст под 4 месеца (за фармакокинетичните данни в тази възрастова група вж. точка 5.2).

Липсват данни, на базата на които да се направят препоръки за дозата при педиатрични пациенти с бъбречна недостатъчност.

#### Начин на приложение

Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор трябва да се приема веднъж дневно, перорално със или без храна. Осигурена е мерителна чашка (вж. точка 6.5).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи

Емтрицитабин не се препоръчва като монотерапия за лечение на инфекция с HIV. Той трябва да се прилага в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. Моля направете също така справка и с Кратките характеристики и на другите антиретровирусни лекарствени продукти, включени в комбинираната терапевтична схема.

#### Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Emtriva не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин, или лекарствени продукти, съдържащи ламивудин.

#### Опортюнистични инфекции

При пациенти, получаващи емтрицитабин или друга антиретровирусна терапия, може да продължат да се развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на инфекцията с HIV и затова пациентите трябва да останат под внимателно наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със заболявания, свързани с HIV.

#### Бъбречна функция

Емтрицитабин се елиминира предимно от бъбреците чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Експозицията на емтрицитабин може да е значително по-висока при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), получаващи дневна доза от 200 mg емтрицитабин под формата на твърди капсули или 240 mg като перорален разтвор. Следователно при всички пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min се налага или адаптиране на дозовия интервал (при лечение с Emtriva 200 mg твърди капсули) или редукция на дневната доза емтрицитабин (при лечение с Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор).

Безопасността и ефикасността на намалените дози, посочени в точка 4.2, се базират на данни и моделиране на фармакокинетиката на единична доза и не са клинично оценени. Затова при пациенти, лекувани с намалени дози емтрицитабин, клиничният отговор от лечението и бъбречната функция трябва внимателно да се следят (вж. точки 4.2 и 5.2).

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на емтрицитабин с други лекарствени продукти, които се елиминират чрез активна тубулна секреция, тъй като това едновременно приложение може да доведе до повишаване на серумните концентрации на емтрицитабин или на другия лекарствен продукт поради конкурирането им за този общ път на елиминиране (вж. точка 4.5).

#### Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

#### Чернодробна функция

Пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, вкл. активен хроничен хепатит имат повишена честота на нарушения на чернодробната функция по време на прилагане на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) и състоянието им трябва да се проследява в съответствие със стандартната практика. Пациентите с хронична инфекция с хепатит В или С, лекувани с КАРТ, имат повишен риск за развитие на тежки и потенциално фатални нежелани чернодробни реакции. Ако едновременно се прилага антивирусна терапия за хепатит В или С, моля направете справка със съответните Кратки характеристики на тези лекарствени продукти.

Ако при такива пациенти се наблюдава обостряне на чернодробното заболяване, трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на лечението.

#### Пациенти, коинфектирани с HBV

Емтрицитабин е активен *in vitro* срещу HBV. Въпреки това наличните данни за ефикасността и безопасността на емтрицитабин (под формата на твърди капсули 200 mg веднъж дневно) при пациенти с коинфекция с HIV и HBV са ограничени. Приложението на емтрицитабин при пациенти с хроничен HBV индуцира същите видове мутации в последователността YMDD, наблюдавани и при терапията с ламивудин. Мутацията на YMDD обуславя резистентност към емтрицитабин и към ламивудин.

При пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, трябва да се следят внимателно клиничните и лабораторни показатели, доказващи обостряне на хепатита В продължение на поне няколко месеца след спиране на лечението с емтрицитабин. Такива обостряния са наблюдавани след прекъсване на лечението с емтрицитабин при пациенти, инфектирани с HBV, но без съпътстваща инфекция с HIV и са били диагностицирани предимно на базата на повишаване на серумните нива на аланин-аминотрансферазата (ALT) в допълнение към повторната поява на HBV ДНК. При някои от тези пациенти, реактивацията на HBV е била свързана с по-тежко чернодробно заболяване, включително декомпенсация и чернодробна недостатъчност. Няма достатъчно доказателства, за да се определи дали повторното започване на емтрицитабин променя хода на обострянията на хепатита след лечение. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза прекратяването на лечението не се препоръчва, тъй като обострянията на хепатита след прекратяване на лечението може да доведат до чернодробна декомпенсация.

#### Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен,

което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези открития трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези открития не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

#### Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини тежки клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се приложи лечение ако е необходимо.

В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

#### Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Пероралният разтвор Emtriva съдържа сънсет жълто (E110), който може да предизвика алергични реакции, метил парахидроксибензоат (E218) и пропил парахидроксибензоат (E216), които може да предизвикат алергични реакции (възможно и от забавен тип). Този лекарствен продукт съдържа 38 mg натрий на 24 ml, които са еквивалентни на 1,8% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

#### Старческа възраст

Emtriva не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. Пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, затова е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти в старческа възраст с Emtriva.

#### Педиатрична популация

В допълнение към нежеланите реакции, наблюдавани при възрастни, анемия и промяна на цвета на кожата са наблюдавани по-често при клинични проучвания, включващи инфектирани с HIV педиатрични пациенти (вж. точка 4.8).

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

*In vitro* емтрицитабин не води до инхибиране на метаболизма, осъществен от някоя от следните човешки изоформи на CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Емтрицитабин не инхибира ензимите, отговорни за глюкуронирането. На база резултатите от тези *in vitro* експерименти и известния път на елиминиране на емтрицитабин възможността за осъществени чрез CYP450 взаимодействия, включващи емтрицитабин, с други лекарствени продукти е малка.

Няма клинично значими взаимодействия при едновременното приложение на емтрицитабин с индинавир, зидовудин, ставудин, фамцикловир или тенофовир дизопроксил фумарат.

Емтрицитабин основно се екскретира чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Ефектът от едновременното приложение на емтрицитабин с други лекарствени продукти, които се екскретират от бъбреците или такива, за които е известно, че засягат бъбречната функция, не е проучван, с изключение на фамцикловир и тенофовир дизопроксил фумарат. Едновременното приложение на емтрицитабин заедно с лекарствени продукти, които се елиминират чрез тубулна секреция, може да доведе до повишаване или на серумните концентрации на емтрицитабин или на другия едновременно прилаган лекарствен продукт, поради конкуриране за пътя на елиминиране.

До момента няма клиничен опит от едновременното приложение с цитидинови аналози. Следователно към настоящия момент не може да се препоръча прилагането на емтрицитабин в комбинация с ламивудин за лечението на инфекция с HIV.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност) не показват малформации или фетална/неонатална токсичност, свързана с емтрицитабин. Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност. Употребата на емтрицитабин може да се обмисли по време на бременност, ако е необходимо.

##### Кърмене

Установено е, че емтрицитабин се екскретира в кърмата. Има недостатъчна информация за ефектите на емтрицитабин при новородени/кърмачета. Затова Emtriva не трябва да се използва в периода на кърмене.

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

##### Фертилитет

Липсват данни от проучвания при хора за ефекта на емтрицитабин. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на емтрицитабин върху фертилитета.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Във всеки случай пациентите трябва да бъдат предупредени, че има съобщения за замаяност по време на лечение с емтрицитабин.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност

При клинични проучвания при инфектирани с HIV възрастни, най-често наблюдаваните нежелани реакции към емтрицитабин са били диария (14,0 %), главоболие (10,2 %), повишено ниво на креатин-киназата (10,2 %) и гадене (10,0 %). В допълнение към нежеланите реакции при възрастни, анемия (9,5 %) и промяна на цвета на кожата (31,8 %) са наблюдавани по-често при клинични проучвания, включващи инфектирани с HIV педиатрични пациенти.

Прекратяването на терапията с Emtriva при пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, може да е свързано с тежко остро обостряне на хепатита (вж. точка 4.4).

### Таблично обобщение на нежеланите реакции

Оценката на нежеланите реакции от данните от клиничните проучвания е базирана на опита от три проучвания при възрастни (n = 1 479) и три педиатрични проучвания (n = 169). В проучванията при възрастни 1 039 пациенти без предварително лечение и 440 с предварително лечение са приемали емтрицитабин (n = 814) или сравнителен лекарствен продукт (n = 665) в продължение на 48 седмици в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти.

В Таблица 2 по-долу са изброени нежеланите реакции при възрастни от клинични проучвания и постмаркетинговия опит, за които се приема, че (е поне възможно да) са свързани с прилаганото лечение, подредени по системо-органи класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите им се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) или нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ).

**Таблица 2: Таблично обобщение на нежеланите реакции, свързани с емтрицитабин, базирано на клинични проучвания и постмаркетинговия опит**

| Честота                                                                 | Емтрицитабин                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>                          |                                                                                                                                                            |
| Чести:                                                                  | неутропения                                                                                                                                                |
| Нечести:                                                                | анемия <sup>2</sup>                                                                                                                                        |
| <i>Нарушения на имунната система:</i>                                   |                                                                                                                                                            |
| Чести:                                                                  | алергична реакция                                                                                                                                          |
| <i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>                            |                                                                                                                                                            |
| Чести:                                                                  | хипертриглицеридемия, хипергликемия                                                                                                                        |
| <i>Психични нарушения:</i>                                              |                                                                                                                                                            |
| Чести:                                                                  | безсъние, патологични сънища                                                                                                                               |
| <i>Нарушения на нервната система:</i>                                   |                                                                                                                                                            |
| Много чести:                                                            | главоболие                                                                                                                                                 |
| Чести:                                                                  | замаяност                                                                                                                                                  |
| <i>Стомашно-чревни нарушения:</i>                                       |                                                                                                                                                            |
| Много чести:                                                            | диария, гадене                                                                                                                                             |
| Чести:                                                                  | повишено ниво на амилазата, вкл. повишено ниво на панкреатичната амилаза, повишено ниво на серумната липаза, повръщане, абдоминална болка, диспепсия       |
| <i>Хепатобилиарни нарушения:</i>                                        |                                                                                                                                                            |
| Чести:                                                                  | повишено серумно ниво на аспартат-аминотрансферазата (AST) и/или повишено серумно ниво на ALT, хипербилирубинемия                                          |
| <i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>                          |                                                                                                                                                            |
| Чести:                                                                  | везикулобулозен обрив, пустулозен обрив, макулопапулозен обрив, обрив, сърбеж, уртикария, промяна на цвета на кожата (повишена пигментация) <sup>1,2</sup> |
| Нечести:                                                                | ангиоедем <sup>3</sup>                                                                                                                                     |
| <i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i> |                                                                                                                                                            |
| Много чести:                                                            | повишено ниво на креатин-киназата                                                                                                                          |
| <i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>                |                                                                                                                                                            |
| Чести:                                                                  | болка, астения                                                                                                                                             |

<sup>1</sup> За повече подробности вижте точка 4.8, *Описание на избрани нежелани реакции*.

<sup>2</sup> При прилагане на емтрицитабин при педиатрични пациенти анемията е била честа, а промяната на цвета на

- кожата (повишена пигментация) - много честа (вж. точка 4.8, *Педиатрична популация*)
- <sup>3</sup> Тази нежелана реакция, която е открита в периода на постмаркетингово наблюдение, не е наблюдавана в рандомизирани контролирани клинични проучвания при възрастни или клинични проучвания при деца с HIV с емтрицитабин. Категорията по честота „нечести“ е оценена от статистическо изчисление, базирано на общия брой пациенти, получаващи емтрицитабин при тези клинични проучвания (n = 1 563).

#### Описание на избрани нежелани реакции

*Промяна на цвета на кожата (повишена пигментация):* Промяната на цвета на кожата, проявяваща се като хиперпигментация основно по дланите и/или ходилата, обикновено е била лека, асимптоматична и без голямо клинично значение. Не е известен механизмът.

*Метаболитни параметри:* По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

*Синдром на имунна реактивация:* При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

*Остеонекроза:* Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Оценката на нежеланите реакции при педиатрични пациенти от данните от клиничните проучвания е базирана на опита от три педиатрични проучвания (n = 169), при които инфектирани с HIV педиатрични пациенти без предварително лечение (n = 123) и такива с предварително лечение (n = 46) на възраст от 4 месеца до 18 години са лекувани с емтрицитабин в комбинация с други антиретровирусни средства.

В допълнение към нежеланите реакции при възрастни (вж. точка 4.8, *Таблично обобщение на нежеланите реакции*), следните нежелани реакции са наблюдавани по-често при педиатрични пациенти: анемията е била честа (9,5 %), а промяната на цвета на кожата (засилена пигментация) е била много честа (31,8 %) при педиатрични пациенти.

#### Други специални популации

*Старческа възраст:* Emtriva не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. Пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, затова е необходимо повишено внимание при лечението на пациенти в старческа възраст с Emtriva (вж. точка 4.2).

*Пациенти с бъбречно увреждане:* Емтрицитабин се елиминира чрез бъбречна екскреция и при пациенти с бъбречна недостатъчност експозицията на емтрицитабин е значително повишена. При всички пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min се налага адаптиране на дозата или дозовия интервал (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

*Пациенти, коинфектирани с HIV/HBV:* Профилът на нежеланите реакции при пациенти, коинфектирани с HBV, е сходен с този, наблюдаван при пациенти, инфектирани с HIV без коинфекция с HBV. Въпреки това, както би трябвало да се очаква при тази популация пациенти, по-често е наблюдавано повишаване на нивата на AST и ALT в сравнение с общата популация пациенти, инфектирани с HIV.

*Обостряния на хепатита след прекратяване на лечението:* При пациенти, инфектирани с HIV и коинфектирани с HBV, хепатитът може да се обостри след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

### **4.9 Предозиране**

Прилагането на дози до 1 200 mg емтрицитабин е било свързано с изброените по-горе нежелани реакции (вж. точка 4.8).

В случаи на предозиране състоянието на пациентите трябва да се следи за признаци на интоксикация и ако се налага да се проведе стандартно поддържащо лечение.

До 30 % от дозата емтрицитабин може да се отстрани чрез хемодиализа. Не е известно, дали емтрицитабин може да се отстрани чрез перитонеална диализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AF09

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Емтрицитабин представлява синтетичен нуклеозиден аналог на цитидина с действие, специфично за HIV-1, HIV-2 и HBV.

Емтрицитабин се фосфорилира от клетъчните ензими до емтрицитабин 5'-трифосфат, който конкурентно инхибира обратната транскриптаза на HIV-1, водейки до прекъсване на ДНК веригата. Емтрицитабин представлява слаб инхибитор на  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\epsilon$  ДНК полимеразата при бозайници и митохондриалната  $\gamma$  ДНК полимераза.

*In vitro* емтрицитабин не проявява цитотоксичност върху моноклеарни клетки от периферна кръв (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs), определени лимфоцитни и моноцитно-макрофагеални клетъчни линии или прекурсорни клетки от костен мозък. Няма доказателства за токсичност върху митохондрии *in vitro* или *in vivo*.

*Антивирусна активност in vitro*: Стойността на 50 % инхибиторна концентрация ( $IC_{50}$ ) за емтрицитабин срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е била в интервала 0,0013 до 0,5  $\mu\text{mol/l}$ . В комбинирани проучвания на емтрицитабин с протеазни инхибитори (ПИ), нуклеозидни, нуклеотидни и не-нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза на HIV, са наблюдавани допълнителни синергични ефекти. Повечето от тези комбинации не са проучвани при хора.

При тестове за активност срещу лабораторни щамове на HBV, стойността на  $IC_{50}$  за емтрицитабин е била в интервала 0,01 до 0,04  $\mu\text{mol/l}$ .

*Резистентност*: Резистентност на HIV-1 към емтрицитабин се развива като резултат от промени в кодон 184, където метионин се заменя с валин (бил е наблюдаван и преходен изолевцин) в обратната транскриптаза на HIV. Тази мутация на HIV-1 се наблюдава *in vitro* и при пациенти, инфектирани с HIV-1.

Резистентните към емтрицитабин вируси са имали кръстосана резистентност към ламивудин, но са запазили чувствителност към други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза

(НИОТ) (зидовудин, ставудин, тенофовир, абакавир и диданозин), всички не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ) и всички ПИ. Резистентните на зидовудин, диданозин и ННИОТ вируси са запазили чувствителността си към емтрицитабин ( $IC_{50}=0,002 \mu\text{mol/l}$  до  $0,08 \mu\text{mol/l}$ ).

#### Клинична ефикасност и безопасност

Установено е, че емтрицитабин в комбинация с други антиретровирусни средства, вкл. нуклеозидни аналози, не-нуклеозидни аналози и ПИ, е ефективен за лечението на инфекция с HIV при пациенти без предварително лечение и при такива с предварително лечение със стабилен вирусологичен контрол. Няма опит в приложението на емтрицитабин при пациенти с неуспешна настояща терапевтична схема, или при такива с няколко неуспешни терапевтични схеми.

При възрастни без предварително антиретровирусно лечение емтрицитабин е показал значителни преимущества спрямо ставудин, когато двата лекарствени продукта са приемани в продължение на 48 седмично лечение в комбинация с диданозин и ефавиренц. Фенотипният анализ не е показал значителни промени в чувствителността към емтрицитабин с изключение на случаите на развила се мутация M184V/I.

При възрастни с предварително лечение със стабилен вирусологичен контрол емтрицитабин в комбинация с НИОТ (ставудин или зидовудин) и протеазен инхибитор (ПИ) или ННИОТ в продължение на 48 седмици не е довел до по-лоши резултати от ламивудин (77 % емтрицитабин, 82 % ламивудин) по отношение на процента пациенти, отговорили на лечението ( $< 400$  копия/ml). Допълнително, във второ проучване възрастни с предходна високо активна антиретровирусна терапия (HAART – *highly active antiretroviral therapy*), базирана на стабилни ПИ са били рандомизирани в две групи – на терапевтична схема, включваща емтрицитабин веднъж дневно или да продължат терапевтичната схема с ПИ-HAART. 48 седмична терапевтична схема с емтрицитабин е показала еквивалентност по отношение на пациентите с  $< 400$  копия/ml HIV РНК (94 % емтрицитабин срещу 92 %) и по-голямо отношение на пациенти с  $< 50$  копия/ml HIV РНК (95 % емтрицитабин срещу 87 %) в сравнение с групата пациенти, продължили терапевтичната схема с ПИ-HAART.

#### Педиатрична популация

При кърмачета и деца над 4-месечна възраст при голямата част от пациентите е постигната или задържана пълна супресия на HIV-1 РНК в плазмата в продължение на 48 седмици (при 89 % достигнати  $\leq 400$  копия/ml и при 77 % достигнати  $\leq 50$  копия/ml).

Няма клиничен опит за приложението на емтрицитабин при кърмачета на по-малко от 4-месечна възраст.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

След перорално приложение емтрицитабин се абсорбира бързо и напълно с достигане на пикова плазмена концентрация 1 до 2 часа след приема. При 20 инфектирани с HIV пациента, получавали 200 mg емтрицитабин дневно под формата на твърди капсули, стационарната плазмена пикова концентрация на емтрицитабин ( $C_{\text{max}}$ ), минималната концентрация ( $C_{\text{min}}$ ) и площта под кривата на плазмената концентрация спрямо времето при 24-часов дозов интервал (AUC) са били съответно  $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$  и  $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Плазмените концентрации по време на стационарното състояние са достигнали нива приблизително 4 пъти над *in vitro* определените  $IC_{90}$  стойности за анти-HIV активност.

Установено е, че абсолютната бионаличност на емтрицитабин от Emtriva 200 mg твърди капсули е 93 %, а абсолютната бионаличност от Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор е 75 %.

При пилотно проучване при деца и проучване за определяне на биоеквивалентността при възрастни Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор е показал около 80 % от бионаличността на

Emtriva 200 mg твърди капсули. Не е известна причината за тази разлика. Поради тази разлика в бионаличността 240 mg емтрицитабин приложени като перорален разтвор би трябвало да доведат до сходни плазмени нива като тези, наблюдавани след прилагането на една твърда капсула емтрицитабин 200 mg. Ето защо, деца, тежащи поне 33 kg, може да приемат или по една твърда капсула от 200 mg дневно или перорален разтвор до максимална еднократна доза от 240 mg (24 ml).

Приложението на Emtriva 200 mg твърди капсули с храна, богата на мазнини или приемът на Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор с храна, богата или бедна на мазнини, не променят системната експозиция ( $AUC_{0-\infty}$ ) на емтрицитабин. Ето защо, Emtriva 200 mg твърди капсули и Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор може да се прилагат с или без храна.

#### Разпределение

*In vitro* свързването на емтрицитабин с човешки плазмени протеини е било  $< 4 \%$  и е било независимо от концентрацията в интервала 0,02-200  $\mu\text{g/ml}$ . Средното отношение на плазмената към кръвната концентрация е приблизително 1,0, а средното отношение на семенната към плазмената концентрация е приблизително 4,0.

Обемът на разпределение след интравенозно приложение на емтрицитабин е бил  $1,4 \pm 0,3 \text{ l/kg}$ , което показва, че емтрицитабин се разпределя в целия организъм, както в интрацелуларната, така и в екстрацелуларната течност.

#### Биотрансформация

Метаболизмът на емтрицитабин е ограничен. Биотрансформацията на емтрицитабин включва оксидация на тиоловата група до 3'-сулфоксидни диастеромери (приблизително 9 % от дозата) и конюгиране с глюкуронова киселина до 2'-О-глюкуронид (приблизително 4 % от дозата).

Емтрицитабин не инхибира *in vitro* лекарствения метаболизъм, осъществен от следните изоензими на човешкия CYP450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4.

Също така емтрицитабин не инхибира уридин-5'-дифосфоглюкуронил трансферазата – ензимът, отговорен за глюкуронирането.

#### Елиминиране

Емтрицитабин се екскретира основно от бъбреците като цялата приложена доза се открива в урината (приблизително 86 %) и фекалиите (приблизително 14 %). Тринадесет процента от общата доза емтрицитабин се открива в урината под формата на три метаболита. Системният клирънс на емтрицитабин е средно 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). След перорално приложение елиминационният полуживот на емтрицитабин е приблизително 10 часа.

#### Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на емтрицитабин е пропорционална на доза в дозовия интервал 25-200 mg след еднократно или многократно приложение.

*Интрацелуларна фармакокинетика:* В клинично проучване е бил установен интрацелуларен полуживот от 39 часа на емтрицитабин трифосфат в PBMCs. Интрацелуларните нива на трифосфатите са се повишавали с дозата, но са достигнали плато при доза 200 mg или по-висока.

#### Възрастни с бъбречна недостатъчност

Фармакокинетичните параметри са определени след прилагане на единична доза емтрицитабин 200 mg под формата на твърди капсули на 30 пациента, неинфектирани с HIV, които са били с различни степени на бъбречна недостатъчност. Пациентите са били групирани според изходния креатининов клирънс ( $> 80 \text{ ml/min}$  – нормална функция;  $50\text{-}80 \text{ ml/min}$  – леко увреждане;  $30\text{-}49 \text{ ml/min}$  – умерено увреждане;  $< 30 \text{ ml/min}$  – тежко увреждане;  $< 15 \text{ ml/min}$  - практически без бъбречна функция, изискващи хемодиализа).

Системната експозиция на емтрицитабин (средно  $\pm$  стандартно отклонение) се е повишило от  $11,8 \pm 2,9 \mu\text{g h/ml}$  при пациенти с нормална бъбречна функция до  $19,9 \pm 1,1$ ,  $25,0 \pm 5,7$  и  $34,0 \pm 2,1 \mu\text{g h/ml}$  съответно при пациенти с леко, умерено и тежко увреждане на бъбречната функция.

При пациенти с КСБН на хемодиализа приблизително 30 % от дозата емтрицитабин се открива в диализата след 3-часов диализен период, започнат в рамките на 1,5 часа от приема на дозата емтрицитабин (при кръвоток 400 ml/min и дебит на диализата приблизително 600 ml/min).

#### Чернодробна недостатъчност

Фармакокинетиката на емтрицитабин при неинфектирани с HBV пациенти с различна степен на чернодробна недостатъчност не е проучена. Най-общо фармакокинетиката на емтрицитабин при пациенти, инфектирани с HBV е сходна с тази при здрави и при инфектирани с HIV.

#### Възраст

Няма данни за фармакокинетиката при пациенти в старческа възраст (над 65-годишна възраст).

#### Пол

Въпреки че средните  $C_{\text{max}}$  и  $C_{\text{min}}$  са приблизително с 20 % по-високи и средната AUC – 16 % по-висока при жени в сравнение с мъже, се приема, че тази разлика не е от клинично значение.

#### Етническа принадлежност

Не са установени клинично значими различия във фармакокинетиката в зависимост от етническата принадлежност.

#### Педиатрична популация

Най-общо фармакокинетиката на емтрицитабин при кърмачета, деца и юноши (възраст от 4 месеца до 18 години) е сходна с тази при възрастни.

Средната AUC при 77 кърмачета, деца и юноши, получаващи по 6 mg/kg емтрицитабин веднъж дневно като перорален разтвор или под формата на твърди капсули от 200 mg веднъж дневно е била сходна със средната AUC от  $10,0 \mu\text{g h/ml}$  при 20 възрастни, получаващи твърди капсули от 200 mg веднъж дневно.

При отворено, несравнително проучване са получени данни за фармакокинетиката при 20 новородени от майки, инфектирани с HIV, които са получили два 4-дневни курса на лечение с перорален разтвор емтрицитабин между първата седмица от живота и 3 месечна възраст при дози от 3 mg/kg веднъж дневно. Тази доза представлява половината от одобрената за кърмачета на възраст 4 месеца и повече (6 mg/kg). Привидният тотален телесен клирънс (CL/F) при стационарно състояние се е повишавал с възрастта през този 3-месечния период със съответно намаляване на AUC. Плазмената експозиция на емтрицитабин (AUC) при кърмачета до 3-месечна възраст, получаващи 3 mg/kg емтрицитабин веднъж дневно, е била сходна с тази, наблюдавана при прилагане на дневни дози от 6 mg/kg при възрастни и деца на възраст 4 месеца и повече, инфектирани с HIV.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни за емтрицитабин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Аромат на захарен памук  
Динатриев едетат  
Хлороводородна киселина  
Метил парахидроксибензоат (E218)  
Пропиленгликол  
Пропил парахидроксибензоат (E216)  
Натриев хидроксид  
Натриев дихидрогенфосфат хидрат  
Сънсет жълто (E110)  
Пречистена вода  
Ксилитол (E967)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

След първо отваряне – 45 дни

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

След отваряне: Да не се съхранява над 25°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка с кехлибарен цвят от полиетилен терефталат, със защитена от деца запушалка. В опаковката е включена и 30 ml-ова мерителна чашка от полипропилен с разделения по 1,0 ml. Бутилката съдържа 170 ml разтвор.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че остатъци от разтвора, престояли в бутилката повече от 45 дни след първото ѝ отваряне, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания или да бъдат върнати в аптеката.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/261/003

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 24 октомври 2003

Дата на последно подновяване: 22 септември 2008

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да уведоми Европейската комисия относно маркетинговите планове за лекарствения продукт, обект на настоящото решение.

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ДАНИИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Emtriva 200 mg твърди капсули  
емтрицитабин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg емтрицитабин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 твърди капсули.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/261/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Emtriva [само върху вторичната опаковка]

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC {номер}  
SN {номер}  
NN {номер}

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ДАНИИ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА НА БЛИСТЕРА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Emtriva 200 mg твърди капсули  
емтрицитабин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg емтрицитабин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 твърди капсули.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/261/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Emtriva [само върху вторичната опаковка]

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC {номер}  
SN {номер}  
NN {номер}

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Emtriva 200 mg твърди капсули  
емтрицитабин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ДАНИИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор  
емтрицитабин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml съдържа 10 mg емтрицитабин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа E110, E216, E218, натрий и пропиленгликол, за допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

170 ml перорален разтвор.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

След отваряне: Разтворът трябва да се използва в рамките на 45 дни. Препоръчително е да запишете на опаковката датата, на която е изваден от хладилника.

Отворен на:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

След отваряне: Да не се съхранява над 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/261/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Emtriva [само върху вторичната опаковка]

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC {номер}  
SN {номер}  
NN {номер}

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Emtriva 200 mg твърди капсули емтрицитабин (emtricitabine)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Emtriva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Emtriva
3. Как да приемате Emtriva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Emtriva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Emtriva и за какво се използва

**Emtriva се използва за лечение на инфекции с човешкия вирус на имунната недостатъчност (HIV)** при възрастни, деца и кърмачета на и над 4 месеца. Emtriva 200 mg твърди капсули са **подходящи само за пациенти, тежащи повече от 33 kg**. За хора, които имат затруднения при гълтането на Emtriva твърди капсули, има Emtriva перорален разтвор.

**Emtriva съдържа активното вещество *емтрицитабин*.** Това активно вещество представлява *антиретровирусно* лекарство, което се използва за лечение на инфекция с HIV. Емтрицитабин е *нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ)*, който действа чрез нарушаване нормалното действие на един ензим (обратна транскриптаза), който е от съществено значение за самовъзпроизвеждането на HIV вируса. Emtriva може да понижи количеството на HIV в кръвта (вирусното натоварване). Също така може да спомогне за повишаване броя на Т-клетките, наречени CD4 клетки. За лечението на инфекция с HIV Emtriva винаги трябва да се комбинира с други лекарства.

**Това лекарство не води до излекуване на HIV инфекцията.** Докато прилагате Emtriva при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с HIV.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Emtriva

##### Не приемайте Emtriva

- **Ако сте алергични към емтрицитабин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).**

**→ Ако това се отнася за Вас, незабавно уведомете Вашия лекар.**

## Предупреждения и предпазни мерки

- **Кажете на Вашия лекар, ако сте имали бъбречно заболяване** или ако изследвания са показали проблеми с бъбреците Ви. Преди да започнете лечението, Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за оценка на бъбречната функция и може да Ви посъветва да приемате капсулите по-рядко или да Ви предпише Emtriva перорален разтвор. Вашият лекар може да Ви назначи кръвни изследвания и по време на самото лечение, за да следи бъбречната функция.
- **Кажете на Вашия лекар, ако сте на повече от 65 години.** Emtriva не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. Ако сте по-възрастни и Ви е предписан Emtriva, Вашият лекар ще следи състоянието Ви внимателно.
- **Кажете на Вашия лекар, ако в миналото сте имали или имате чернодробно заболяване, включително хепатит.** Рискът от тежки и потенциално фатални чернодробни усложнения е повишен при пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако имате инфекция с хепатит В, Вашият лекар внимателно ще прецени коя е най-добрата схема за лечение при Вас. Ако в миналото сте имали или имате чернодробно заболяване или хронична инфекция с хепатит В, Вашият лекар може да Ви назначи кръвни изследвания, за да следи внимателно функцията на черния Ви дроб.
- **Следете за появата на инфекции.** Ако имате напреднало заболяване с HIV (СПИН) и друга инфекция е възможно при започване на лечението с Emtriva да развиете възпаление или влошаване на симптомите на инфекцията. Това може да е признак, че подобрената имунна система на организма Ви се бори с инфекцията. Ако забележите признаци на възпаление или инфекция скоро след започване приема на Emtriva, **веднага уведомете Вашия лекар.**

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

- **Костни проблеми.** При някои от пациентите, които провеждат комбинирано антиретровирусно лечение, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираното антиретровирусно лечение, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

## Деца и юноши

**Не давайте Emtriva на кърмачета под 4-месечна възраст.**

## Други лекарства и Emtriva

**Не трябва да приемате Emtriva, ако вече приемате други лекарства, съдържащи емтрицитабин или ламивудин, които също се прилагат за лечение на инфекция с HIV, освен ако това не е назначено от Вашия лекар.**

**Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.**

**Не спирайте лечението без да сте се свързали с Вашия лекар.**

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако по време на бременността сте приемали Emtriva, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.

**Недейте да кърмите, ако приемате Emtriva.** Това се налага, защото активното вещество на това лекарство преминава в кърмата.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да **обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

### **Шофиране и работа с машини**

Emtriva може да причини замаяност. Ако почувствате замаяност, докато приемате Emtriva, **не шофирайте** и не използвайте никакви инструменти или машини.

## **3. Как да приемате Emtriva**

- **Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар.** Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Препоръчителната доза е:**

- **Възрастни:** една твърда капсула от 200 mg всеки ден с или без храна. Приемайте твърдите капсули с чаша вода.
- **Деца и юноши до 18-годишна възраст,** тежащи поне 33 kg и които са в състояние да гълтат твърди капсули: една твърда капсула от 200 mg всеки ден с или без храна.

За кърмачета над 4-месечна възраст, деца и пациенти, които не са в състояние да гълтат твърди капсули, както и при пациенти с бъбречни проблеми, Emtriva се предлага и в течна форма (като перорален разтвор). Информирайте Вашия лекар, ако имате затруднения при гълтането на капсулите.

- **Винаги приемайте препоръчаната от Вашия лекар доза.** Така се гарантира пълната ефективност на лекарството и се намалява рискът от развитието на резистентност към лечението. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар.
- **Ако имате проблеми с бъбреците,** Вашият лекар може да Ви посъветва да вземате Emtriva по-рядко.

- **Вашият лекар ще Ви предпише Emtriva в комбинация с други антиретровирусни лекарства.** Моля направете справка с листовките на другите антиретровирусни лекарства за указания как трябва да се приемат тези лекарства.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Emtriva**

Ако случайно сте приели твърде много Emtriva твърди капсули, обърнете се за съвет към Вашия лекар или най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас картонената кутия, за да опишете по-лесно какво лекарство приемате.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Emtriva**

Важно е да не пропускате доза от Emtriva.

**Ако сте пропуснали една доза Emtriva в рамките на 12 часа от обичайното време за приемането ѝ,** приемете я колкото се може по-скоро и след това приемете следващата доза в обичайното време.

**Ако е почти време (по-малко от 12 часа) за следващата доза,** не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата твърда капсула.

#### **Ако повръщате**

**Ако е било по-рано от един час след приема на Emtriva,** приемете друга капсула. Не е необходимо да приемате друга капсула, ако сте повърнали след повече от един час след приема на Emtriva.

#### **Ако сте спрели приема на Emtriva**

- **Не спирайте приема на Emtriva преди да се посъветвате с Вашия лекар.** Спирането на лечението с Emtriva може да намали ефективността на анти-HIV лечението, препоръчано Ви от Вашия лекар. Обсъдете с Вашия лекар преди да спрете лечението, особено ако получите каквито и да са нежелани реакции или ако имате друго заболяване. Свържете се с Вашия лекар преди да започнете отново да приемате капсулите Emtriva.
- **Ако имате едновременно инфекция с HIV и с хепатит В,** е особено важно да не спирате лечението с Emtriva преди да се посъветвате с Вашия лекар. Кръвни изследвания или симптоми при някои пациенти са показали влошаване на хепатита след спиране на лечението с Emtriva. Възможно е след спиране на лечението да се наложат кръвни изследвания в продължение на няколко месеца. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва спиране на лечението, тъй като при някои от тях това може да доведе до влошаване на хепатита.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако след спиране на лечението забележите нови или необичайни симптоми, особено ако това са симптоми, които свързвате с инфекцията Ви с хепатит В.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за

ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Уведомете Вашия лекар за всяка от следните нежелани реакции:**

#### **Най-чести нежелани реакции**

Следните нежелани реакции са **много чести** (може да засегнат поне 10 на всеки 100 пациенти):

- главоболие, диария, повдигане (*гадене*)
- мускулни болки и мускулна слабост (ако нивата на креатинкиназата в кръвта са повишени)

#### **Други възможни нежелани реакции**

Следните нежелани реакции са **чести** (може да засегнат до 10 на всеки 100 пациенти):

- замаяност, слабост, проблеми със съня, ярки сънища
- повръщане, храносмилателни проблеми, водещи до дискомфорт след хранене, болки в стомаха
- обриви (включително червени точки или петна, понякога с мехури и подуване на кожата), които може да са признак на алергични реакции, сърбеж, промени в цвета на кожата включително тъмни петна по кожата
- болки

*Изследвания може да покажат също:*

- нисък брой на белите кръвни клетки (намаленият брой бели кръвни клетки може да Ви направи по-податливи на инфекции)
- повишаване на триглицеридите (мастни киселини), жлъчката или захарта в кръвта
- проблеми с черния дроб и задстомашната жлеза

Следните нежелани реакции са **нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- анемия (нисък брой на червените кръвни клетки)
- оток на лицето, устните, езика или гърлото

#### **Други възможни реакции**

При деца, на които е даван емтрицитабин много често са наблюдавани **промени в цвета на кожата** включително тъмни петна по кожата и често **анемия** (нисък брой на червените кръвни клетки). Ако намалее продукцията на червени кръвни клетки, при детето може да има симптоми като уморяемост или задух.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Emtriva**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката, опаковката на блистера и картонена опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Emtriva**

- **Активно вещество:** *emtricitabine*. Всяка твърда капсула Emtriva съдържа 200 mg емтрицитабин.
- **Други съставки:**

*Съдържание на капсулата:* микрокристална целулоза (E460), кросповидон, магнезиев стеарат (E572), повидон (E1201)

*Състав на капсулата:* желатин, индиготин (E132), титанов диоксид (E171)

*Мастилото за надписа съдържа:* черен железен оксид (E172), шеллак (E904)

### **Как изглежда Emtriva и какво съдържа опаковката**

Emtriva твърди капсули имат бяло непрозрачно тяло и светлосиньо непрозрачно капаче. С черно мастило върху капачето на всяка капсула има отпечатан надпис „200 mg“, а върху тялото – надпис „GILEAD“ и [логото на Gilead]. Emtriva се предлага в бутилки или блистери, съдържащи 30 капсули.

Emtriva се предлага и като перорален разтвор за прилагане при деца и кърмачета на възраст 4 месеца и повече, при пациенти, които имат затруднения с гълтането и такива с бъбречни проблеми. За Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор има отделна листовка.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**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

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Дата на последно преразглеждане на листовката .**

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за потребителя

### Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор емтрицитабин (emtricitabine)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Emtriva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Emtriva
3. Как да приемате Emtriva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Emtriva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Emtriva и за какво се използва

**Emtriva се използва за лечение на инфекции с човешкия вирус на имунната недостатъчност (HIV)** при възрастни, деца и кърмачета на и над 4 месеца. Emtriva перорален разтвор е особено подходящ за хора, които имат затруднения при гълтането на Emtriva твърди капсули.

**Emtriva съдържа активното вещество *емтрицитабин*.** Това активно вещество представлява *антиретровирусно* лекарство, което се използва за лечение на инфекция с HIV. Емтрицитабин е *нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ)*, който действа чрез нарушаване нормалното действие на един ензим (обратна транскриптаза), който е от съществено значение за самовъзпроизвеждането на HIV вируса. Emtriva може да понижи количеството на HIV в кръвта (вирусното натоварване). Също така може да спомогне за повишаване броя на Т-клетките, наречени CD4 клетки. За лечението на инфекция с HIV Emtriva винаги трябва да се комбинира с други лекарства.

**Това лекарство не води до излекуване на HIV инфекцията.** Докато прилагате Emtriva при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с HIV.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Emtriva

##### Не приемайте Emtriva

- **Ако сте алергични** към емтрицитабин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

→ **Ако това се отнася за Вас, незабавно уведомете Вашия лекар.**

## Предупреждения и предпазни мерки

- **Кажете на Вашия лекар, ако сте имали бъбречно заболяване** или ако изследвания са показали проблеми с бъбреците Ви. Преди да започнете лечението, Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания за оценка на бъбречната функция и може да Ви посъветва да приемате намалена доза от пероралния разтвор или да Ви предпише Emtriva твърди капсули. Вашият лекар може да Ви назначи кръвни изследвания и по време на самото лечение, за да следи бъбречната функция.
- **Кажете на Вашия лекар, ако сте на повече от 65 години.** Emtriva не е проучван при пациенти над 65-годишна възраст. Ако сте по-възрастни и Ви е предписан Emtriva, Вашият лекар ще следи състоянието Ви внимателно.
- **Кажете на Вашия лекар, ако в миналото сте имали или имате чернодробно заболяване, включително хепатит.** Рискът от тежки и потенциално фатални чернодробни усложнения е повишен при пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако имате инфекция с хепатит В, Вашият лекар внимателно ще прецени коя е най-добрата схема за лечение при Вас. Ако в миналото сте имали или имате чернодробно заболяване или хронична инфекция с хепатит В, Вашият лекар може да Ви назначи кръвни изследвания, за да следи внимателно функцията на черния Ви дроб.
- **Следете за появата на инфекции.** Ако имате напреднало заболяване с HIV (СПИН) и друга инфекция е възможно при започване на лечението с Emtriva да развиете възпаление или влошаване на симптомите на инфекцията. Това може да е признак, че подобрената имунна система на организма Ви се бори с инфекцията. Ако забележите признаци на възпаление или инфекция скоро след започване приема на Emtriva, **веднага уведомете Вашия лекар.**

В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

- **Костни проблеми.** При някои от пациентите, които провеждат комбинирано антиретровирусно лечение, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираното антиретровирусно лечение, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

## Деца и юноши

**Не давайте Emtriva на кърмачета под 4-месечна възраст.**

## Други лекарства и Emtriva

**Не трябва да приемате Emtriva, ако вече приемате други лекарства, съдържащи емтрицитабин или ламивудин, които също се прилагат за лечение на инфекция с HIV, освен ако това не е назначено от Вашия лекар.**

**Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.**

**Не спирайте лечението без да сте се свързали с Вашия лекар.**

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако по време на бременността приемате Emtriva, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу HIV е по-голяма от риска от нежелани реакции.

**Недейте да кърмите, ако приемате Emtriva.** Това се налага, защото активното вещество на това лекарство преминава в кърмата.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да **обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

### **Шофиране и работа с машини**

Emtriva може да причини замаяност. Ако почувствате замаяност, докато приемате Emtriva, **не шофирайте** и не използвайте никакви инструменти или машини.

### **Emtriva перорален разтвор съдържа:**

Сънсет жълто (E110) може да предизвика алергични реакции. Метил парахидроксибензоат (E218) и пропил парахидроксибензоат (E216) може да предизвикат алергични реакции (възможно и от забавен тип). Това лекарство съдържа 38 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на 24 ml доза. Това количество е еквивалентно на 1,8% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Това лекарство съдържа също 480 mg пропиленгликол на 24 ml (максимална единична доза), които са еквивалентни на максимум 12 mg/kg/ден.

## **3. Как да приемате Emtriva**

- **Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар.** Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Препоръчителната доза е:**

- **Възрастни:** Вашият лекар ще Ви посъветва за правилното количество от Emtriva перорален разтвор, което да приемате. Emtriva перорален разтвор може да се приема с или без храна.
- **Кърмачета, деца и юноши, тежащи 40 kg или по-малко:** дозата Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор се изчислява според Вашето телесно тегло. В таблицата по-долу са показани примери за телесно тегло и съответстващите дози и количества от пероралния разтвор, които трябва да се приемат всеки ден:

| Телесно тегло (kg) | Дневна доза            |                                             |
|--------------------|------------------------|---------------------------------------------|
|                    | Доза емтрицитабин (mg) | Колко от разтвора 10 mg/ml да приемате (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                                       |

Уверете се, че сте разбрали как точно да измервате и да давате правилното количество от пероралния разтвор според теглото на пациента, който се лекува. Използвайте мерителната чашка, включена в картонената кутия, за да измерите правилната доза. По чашката са отбелязани линии, показващи всеки ml разтвор.

Ако не сте сигурни колко Emtriva трябва да вземете, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- **Винаги приемайте препоръчаната от Вашия лекар доза.** Така се гарантира пълната ефективност на лекарството и се намалява рискът от развитието на резистентност към лечението. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар.
- **Ако имате проблеми с бъбреците,** Вашият лекар може да Ви посъветва да вземате Emtriva по-рядко.
- **Вашият лекар ще Ви предпише Emtriva в комбинация с други антиретровирусни лекарства.** Моля направете справка с листовките на другите антиретровирусни лекарства за указания как трябва да се приемат тези лекарства.

Emtriva се предлага и под формата на твърди капсули. Те са подходящи само за пациенти, тежащи над 33 kg, които са в състояние да гълтат твърди капсули. Нивата в кръвта след прием на една твърда капсула Emtriva 200 mg са сходни с тези, получени след прием на 24 ml от пероралния разтвор. Ако искате да преминете от прием на Emtriva перорален разтвор към Emtriva твърди капсули, моля посъветвайте се с Вашия лекар.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Emtriva**

Ако случайно сте приели твърде много Emtriva перорален разтвор, обърнете се за съвет към Вашия лекар или най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас бутилката с пероралния разтвор, за да опишете по-лесно какво лекарство приемате.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Emtriva**

Важно е да не пропускате доза от Emtriva.

**Ако сте пропуснали една доза Emtriva в рамките на 12 часа от обичайното време за приемането ѝ,** приемете я колкото се може по-скоро и след това приемете следващата доза в обичайното време.

**Ако е почти време (по-малко от 12 часа) за следващата доза,** не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **Ако повършате**

**Ако е било по-рано от един час след приема на Emtriva,** вземете друга доза. Не е необходимо да вземате друга доза, ако сте повърнали след повече от един час след приема на Emtriva.

## Ако сте спрели приема на Emtriva

- **Не спирайте приема на Emtriva преди да се посъветвате с Вашия лекар.** Спирането на лечението с Emtriva може да намали ефективността на анти-HIV лечението, препоръчано Ви от Вашия лекар. Обсъдете с Вашия лекар преди да спрете лечението, особено ако получите каквито и да са нежелани реакции или ако имате друго заболяване. Свържете се с Вашия лекар преди да започнете отново да приемате Emtriva перорален разтвор.
- **Ако имате едновременно инфекция с HIV и с хепатит В,** е особено важно да не спирате лечението с Emtriva преди да се посъветвате с Вашия лекар. Кръвни изследвания или симптоми при някои пациенти са показали влошаване на хепатита след спиране на лечението с Emtriva. Възможно е след спиране на лечението да се наложат кръвни изследвания в продължение на няколко месеца. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва спиране на лечението, тъй като при някои от тях това може да доведе до влошаване на хепатита.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако след спиране на лечението забележите нови или необичайни симптоми, особено ако това са симптоми, които свързвате с инфекцията Ви с хепатит В.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## 4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Уведомете Вашия лекар за всяка от следните нежелани реакции:**

### Най-чести нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **много чести** (може да засегнат поне 10 на всеки 100 пациенти):

- главоболие, диария, повдигане (*гадене*)
- мускулни болки и мускулна слабост (ако нивата на креатинкиназата в кръвта са повишени)

### Други възможни нежелани реакции

Следните нежелани реакции са **чести** (може да засегнат до 10 на всеки 100 пациенти):

- замаяност, слабост, проблеми със съня, ярки сънища
- повръщане, храносмилателни проблеми, водещи до дискомфорт след хранене, болки в стомаха
- обриви (включително червени точки или петна, понякога с мехури и подуване на кожата), които може да са признак на алергични реакции, сърбеж, промени в цвета на кожата включително тъмни петна по кожата
- болки

*Изследвания може да покажат също:*

- нисък брой на белите кръвни клетки (намаленият брой бели кръвни клетки може да Ви направи по-податливи на инфекции)
- повишаване на триглицеридите (мастни киселини), жлъчката или захарта в кръвта
- проблеми с черния дроб и задстомашната жлеза

Следните нежелани реакции са **нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 пациенти):

- анемия (нисък брой на червените кръвни клетки)
- оток на лицето, устните, езика или гърлото

### Други възможни реакции

При деца, на които е даван емтрицитабин много често са наблюдавани **промени в цвета на кожата** включително тъмни петна по кожата и често **анемия** (нисък брой на червените кръвни клетки). Ако намалее продукцията на червени кръвни клетки, при детето може да има симптоми като уморяемост или задух.

### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Emtriva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонена опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C) до отварянето.

След отваряне на бутилката да не се съхранява над 25°C. След първото отваряне съдържанието на бутилката трябва да се използва в рамките на 45 дни. Препоръчително е да запишете на опаковката датата, на която е изваден от хладилника.

Остатъци от разтвора, престояли в бутилката повече от 45 дни, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания или да бъдат върнати в аптеката.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Emtriva

- **Активно вещество:** *emtricitabine*. Един ml Emtriva перорален разтвор съдържа 10 mg емтрицитабин (10 mg/ml).
- **Други съставки:** аромат на захарен памук, динатриев едетат, хлороводородна киселина, метил парахидроксибензоат (E218), пропиленгликол, пропилен парахидроксибензоат

(E216), натриев хидроксид, натриев дихидрогенфосфат хидрат, сънсет жълто (E110), пречистена вода, ксилитол (E967).

### **Как изглежда Emtriva и какво съдържа опаковката**

Emtriva перорален разтвор представлява бистра течност, оранжева до тъмнооранжева на цвят. Предлага се в бутилки, съдържащи 170 ml, с мерителна чашка.

Emtriva се предлага и под формата на твърди капсули. Те са подходящи само за пациенти, тежащи поне 33 kg и които са в състояние да приемат твърди капсули. За Emtriva 200 mg твърди капсули има отделна листовка.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката .**

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.