

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 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, инфектирани с HIV-1, в комбинация с други антиретровирусни средства.

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 взема 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.

Твърдите капсули Emtriva 200 mg може да се приемат с или без храна.

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

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

Няма 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)

Emtriva се предлага и като перорален разтвор 10 mg/ml за приложение при кърмачета по-големи от 4 месечна възраст, 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 перорален разтвор 10 mg/ml. 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).

Пациенти в напреднала 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 бъбречно екскретиране и при пациенти с бъбречна недостатъчност експозицията на емтрицитабин е значително повишена (вж. точка 5.2). При всички пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min се налага адаптиране на дозата или дозовия интервал (вж. точка 4.4).

В таблицата по-долу са показани препоръките 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 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 перорален разтвор 10 mg/ml с цел получаване на по-ниска дневна доза емтрицитабин. Моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта Emtriva перорален разтвор 10 mg/ml.

	Креатининов клирънс (CL_{cr}) (ml/min)			
	≥ 50	30-49	15-29	< 15 (практически без бъбречна функция и изискващ периодична хемодиализа)*
Препоръчителен дозов интервал за твърди капсули от 200 mg	По една твърда капсула 200 mg на всеки 24 часа	По една твърда капсула 200 mg на всеки 48 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 върху 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.

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

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 HBV, тези пациенти трябва да бъдат следени внимателно за наличието на данни за обостряне на хепатита (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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.

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.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че няма доказателства антиретровирусните терапии вкл. с емтрицитабин да предпазват от предаване на HIV на други лица чрез сексуален контакт или по кръвен път. Трябва да продължат да се вземат подходящи предпазни мерки. Пациентите също така трябва да бъдат информирани, че емтрицитабин не води до излекуване на инфекцията 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 умерена или тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 50 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 < 50 ml/min се налага или адаптиране на дозовия интервал (при лечение с Emtriva твърди капсули 200 mg) или редукция на дневната доза емтрицитабин (при лечение с Emtriva перорален разтвор 10 mg/ml). Безопасността и ефикасността на препоръките 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).

Лактатна ацидоза: Има съобщения за лактатна ацидоза, обикновено свързана с чернодробна стеатоза, при прилагане на нуклеозидни аналози. Ранните симптоми (симптоматична хиперлактатемия) включват доброкачествени храносмилателни симптоми (гадене, повръщане и абдоминална болка), неспецифично неразположение, загуба на апетит, загуба на тегло, респираторни симптоми (учестено и/или дълбоко дишане) или неврологични симптоми (вкл. двигателна слабост). Лактатната ацидоза има висока смъртност и може да е свързана с панкреатит, чернодробна недостатъчност или бъбречна недостатъчност. Като цяло, случаите на лактатна ацидоза са наблюдавани след няколко или повече месеци на лечение.

В случаите на проява на симптоматична хиперлактатемия и метаболитна/лактатна ацидоза, прогресираща хепатомегалия или бързо повишаване на нивата на аминотрансферазите е необходимо прекратяване лечението с нуклеозидни аналози.

Необходимо е внимание при прилагане на нуклеозидни аналози при всеки пациент (и особено при жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други известни рискови фактори за чернодробно заболяване или чернодробна стеатоза (вкл. прием на някои лекарствени продукти и алкохол). Пациенти, коинфектирани с хепатит С и лекувани с алфа интерферон и рибавирин може да представляват особен риск.

Състоянието на пациентите с повишен риск трябва да се следи внимателно.

Липодистрофия: При пациенти с HIV комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с преразпределение на телесната мастна тъкан (липодистрофия). За сега не са известни дълготрайните последици от този процес. Познанието на механизма е непълно. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори и между липоатрофията и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза. По-висок риск за липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като напреднала възраст и фактори, свързани с лекарства като голяма продължителност на антиретровирусното лечение и свързаните с това метаболитни нарушения. При клиничния преглед трябва да се оценят физичните признаци за преразпределение на мастната тъкан. Трябва да се обърща внимание на изследване стойностите на серумните липиди и кръвната глюкоза на гладно. Липидни нарушения трябва да се лекуват подходящо.

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 и състоянието им трябва да се следи в съответствие със стандартната практика. Пациентите с хронична инфекция с хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, 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 вируса на хепатит В (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.

Митохондриална дисфункция: Доказано е *in vitro* и *in vivo*, че нуклеозидите и нуклеотидните аналози водят до увреждане на митохондриите в различна степен. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след

раждането са били изложени на нуклеозидни аналози. Описаните основни нежелани ефекти включват хематологични нарушения (анемия, неутропения), метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези промени често са преходни. Има съобщения за някои неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). По настоящем не е известно дали тези неврологични нарушения са преходни или постоянни. При всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози, дори при HIV отрицателни, трябва да се проследяват клиничните и лабораторни показатели и ако са налице съответните признаци или симптоми трябва да се направят пълни изследвания за евентуална митохондриална дисфункция. Тези открития не променят съвременните 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 комбинирана антиретровирусна терапия (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 carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се приложи лечение ако е необходимо.

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 комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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 или залцитабин за лечението на инфекция с HIV.

4.6 Бременност и кърмене

Не е установена безопасността на емтрицитабин по отношение на бременността при хора.

Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие на емтрицитабин върху бременността, феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Емтрицитабин трябва да се използва при бременност само при необходимост.

Отчитайки, че потенциалните рискове за развиващия се човешки фетус не са известни, жени с детероден потенциал, приемащи емтрицитабин, трябва да използват ефективна контрацепция.

Не е известно дали емтрицитабин се екскретира с човешката кърма.

Препоръчва се инфектирани с HIV жени да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

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

Оценката на нежеланите реакции е базирана на данните 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 три педиатрични проучвания 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.

По-долу са изброени нежеланите реакции при възрастни, за които се приема, че (е поне възможно да) са свързани с прилаганото лечение, подредени по Системо-органи класове и абсолютна 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 $< 1/100$).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Чести: неутропения

Нечести: анемия

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: хипертриглицеридемия, хипергликемия

Има съобщения за развитие на лактатна ацидоза, обикновено свързана с чернодробна стеатоза, при прилагане на нуклеозидни аналози (вж. точка 4.4).

Психични нарушения:

Чести: безсъние, необичайни сънища

Нарушения на нервната система:

Много чести: главоболие

Чести: замаяност

Стомашино-чревни нарушения:

Много чести: диария, гадене

Чести: повръщане, абдоминална болка, повишено ниво на амилазата, вкл. повишено ниво на панкреатичната амилаза, повишаване нивото на серумната липаза, диспепсия

Хепато-билиарни нарушения:

Чести: хипербилирубинемия, повишено серумно ниво на аспартат-аминотрансферазата (AST) и/или повишено серумно ниво на аланин-аминотрансферазата (ALT)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: алергични реакции, уртикария, везикулобулозен обрив, пустулозен обрив, макулопапулозен обрив, сърбеж, обрив и промяна на кожната пигментация (хиперпигментация)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Много чести: повишаване нивото на креатин-киназата

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения, болка

В допълнение към тези нежелани реакции при възрастни, при педиатрични пациенти анемиите са били чести, а промените на кожната пигментация (хиперпигментация) са били много чести.

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 в тази група пациенти, по-често е наблюдавано повишаване на нивата на AST и ALT в сравнение с общата група пациенти, инфектирани с HIV.

Комбинираната антиретровирусна терапия е била свързана с метаболитни нарушения като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (вж. точка 4.4).

Комбинираната антиретровирусна терапия е била свързана с преразпределение на телесната мастна тъкан (липодистрофия) при пациенти с HIV, включително загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, повишаване на интраабдоминалната и висцералната мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натрупване на дорзоцервикална мастна тъкан (“бизонска гърбица”) (вж. точка 4.4).

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

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

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: Емтрицитабин представлява синтетичен нуклеозиден аналог на цитидина с действие, специфично за човешкия вирус на имунната недостатъчност (HIV-1 и HIV-2) и вируса на хепатит В (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 α , β и ϵ ДНК полимеразата при бозайници и митохондриалната γ ДНК полимераза.

In vitro емтрицитабин не проявява цитотоксичност върху моонуклеарните клетки в периферната кръв, изолирани лимфоцитни и моноцитно-макрофагеални клетъчни линии или прекурсорни клетки от костния 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, 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 50 % инхибиторна концентрация (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, диданозин и залцитабин), всички не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ) и всички протеазни инхибитори (ПИ). Резистентните на зидовудин, залцитабин, диданозин и ННИОТ вируси са запазили тяхната чувствителност към емтрицитабин (IC_{50} =0,002 $\mu\text{mol/l}$ до 0,08 $\mu\text{mol/l}$).

Клиничен опит: Установено е, че емтрицитабин в комбинация с други антиретровирусни средства, вкл. нуклеозидни аналози, не-нуклеозидни аналози и протеазни инхибитори, 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. Няма клиничен опит за приложението на емтрицитабин при кърмачета на по-малко от 4-месечна възраст.

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 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 (НААРТ – *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-НААРТ. 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-НААРТ.

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 ≤ 400 копия/ml и при 77 % достигнати ≤ 50 копия/ml).

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 $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. 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 твърди капсули Emtriva 200 mg с храна, богата на мазнини или приемът на перорален разтвор Emtriva 10 mg/ml 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/не-линейност: 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 мононуклеарни клетки от периферната кръв. 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 повишило 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.

Пол, възраст, етническа принадлежност: 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 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.

Няма данни за фармакокинетиката при пациенти в напреднала възраст.

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. Не са установени клинично значими различия във фармакокинетиката при различни раси.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност/токсичност върху развитието. Емтрицитабин не проявява карциногенен потенциал при продължителни проучвания за канцерогенност с перорално приложение върху мишки и плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Микрокристална целулоза (E460)

Кросповидон

Магнезиев стеарат (E572)

Повидон (E1201)

Състав на капсулата:

Желатин

Индигогин (E132)

Титанов диоксид (E171)

Мастилото за надписа съдържа:

Черен железен оксид (E172)

Шеллак (E904)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Бутилка от бял полиетилен с висока плътност (HDPE) затворена със защитена от деца запушалка, 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 продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

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 на разрешението за употреба: 24 октомври 2003
Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 22 септември 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.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:

Всяка доза (24 ml) съдържа 36 mg метил парахидроксибензоат (E218), 3,6 mg пропил парахидроксибензоат (E216), 1,2 mg сънсет жълто (E110) и съдържа 254 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, инфектирани с HIV-1, в комбинация с други антиретровирусни средства.

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 взема 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.

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

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

Кърмачета, деца и юноши до 18-годишна възраст: Препоръчителната доза Emtriva перорален разтвор 10 mg/ml е 6 mg/kg до максимум 240 mg (24 ml) веднъж дневно.

Деца, 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.

Няма 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)

Твърдите капсули Emtriva 200 mg 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 твърди капсули 200 mg. 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).

Пациенти в напреднала 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 бъбречно екскретиране и при пациенти с бъбречна недостатъчност експозицията на емтрицитабин е значително повишена (вж. точка 5.2). При всички пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min се налага адаптиране на дозата или дозовия интервал (вж. точка 4.4).

В таблицата по-долу са показани дневните дози Emtriva перорален разтвор 10 mg/ml 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 твърди капсули Emtriva 200 mg, но при променени дозови интервали. Моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта Emtriva твърди капсули 200 mg.

	Креатининов клирънс (CL_{cr}) (ml/min)			
	≥ 50	30-49	15-29	< 15 (практически без бъбречна функция и изискващ периодична хемодиализа)*
Препоръчителна доза Emtriva перорален разтвор 10 mg/ml на всеки 24 часа	240 mg (24 ml)	120 mg (12 ml)	80 mg (8 ml)	60 mg (6 ml)

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

Няма проучвания върху 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.

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

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 HBV, тези пациенти трябва да бъдат следени внимателно за наличието на данни за обостряне на хепатита (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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.

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.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че няма доказателства антиретровирусните терапии вкл. с емтрицитабин да предпазват от предаване на HIV на други лица чрез сексуален контакт или по кръвен път. Трябва да продължат да се вземат подходящи предпазни мерки. Пациентите също така трябва да бъдат информирани, че емтрицитабин не води до излекуване на инфекцията 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 умерена или тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 50 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 < 50 ml/min се налага или адаптиране на дозовия интервал (при лечение с Emtriva твърди капсули 200 mg) или редукция на дневната доза емтрицитабин (при лечение с Emtriva перорален разтвор 10 mg/ml). 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, клиничните 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).

<p><i>Лактатна ацидоза:</i> Има съобщения за лактатна ацидоза, обикновено свързана с чернодробна стеатоза, при прилагане на нуклеозидни аналози. Ранните симптоми (симптоматична хиперлактатемия) включват доброкачествени храносмилателни симптоми (гадене, повръщане и</p>
--

абдоминална болка), неспецифично неразположение, загуба на апетит, загуба на тегло, респираторни симптоми (учестено и/или дълбоко дишане) или неврологични симптоми (вкл. двигателна слабост). Лактатната ацидоза има висока смъртност и може да е свързана с панкреатит, чернодробна недостатъчност или бъбречна недостатъчност. Като цяло, случаите на лактатна ацидоза са наблюдавани след няколко или повече месеци на лечение.

В случаите на проява на симптоматична хиперлактатемия и метаболитна/лактатна ацидоза, прогресираща хепатомегалия или бързо повишаване на нивата на аминотрансферазите е необходимо прекратяване лечението с нуклеозидни аналози.

Необходимо е внимание при прилагане на нуклеозидни аналози при всеки пациент (и особено при жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други известни рискови фактори за чернодробно заболяване или чернодробна стеатоза (вкл. прием на някои лекарствени продукти и алкохол). Пациенти, коинфектирани с хепатит С и лекувани с алфа интерферон и рибавирин може да представляват особен риск.

Състоянието на пациентите с повишен риск трябва да се следи внимателно.

Липодистрофия: При пациенти с HIV комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с преразпределение на телесната мастна тъкан (липодистрофия). За сега не са известни дълготрайните последствия от този процес. Познаването на механизма е непълно. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори и между липоатрофията и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза. По-висок риск за липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като напреднала възраст и фактори, свързани с лекарства като голяма продължителност на антиретровирусното лечение и свързаните с това метаболитни нарушения. При клиничния преглед трябва да се оценят физичните признаци за преразпределение на мастната тъкан. Трябва да се обръща внимание на изследване стойностите на серумните липиди и кръвната глюкоза на гладно. Липидни нарушения трябва да се лекуват подходящо.

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 и състоянието им трябва да се следи в съответствие със стандартната практика. Пациентите с хронична инфекция с хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, 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 вируса на хепатит В (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.

Митохондриална дисфункция: Доказано е *in vitro* и *in vivo*, че нуклеозидите и нуклеотидните аналози водят до увреждане на митохондриите в различна степен. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози. Описаните основни нежелани ефекти включват хематологични нарушения (анемия, неутропения), метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези промени често са преходни. Има съобщения за някои неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). По настоящем не е известно дали тези неврологични нарушения са преходни или постоянни. При всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози, дори при HIV отрицателни, трябва да се проследяват клиничните и лабораторни показатели и ако са налице съответните признаци или симптоми трябва да се направят пълни изследвания за евентуална митохондриална дисфункция. Тези открития не променят съвременните 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 комбинирана антиретровирусна терапия (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 carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се приложи лечение ако е необходимо.

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 комбинирана антиретровирусна терапия (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 Emtgiva 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 254 mg натрий за доза, което трябва да се има предвид от пациенти на диета с контролирано съдържание на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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 или залцитабин за лечението на инфекция с HIV.

4.6 Бременност и кърмене

Не е установена безопасността на емтрицитабин по отношение на бременността при хора.

Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие на емтрицитабин върху бременността, феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Емтрицитабин трябва да се използва при бременност само при необходимост.

Отчитайки, че потенциалните рискове за развиващия се човешки фетус не са известни, жени с детероден потенциал, приемащи емтрицитабин, трябва да използват ефективна контрацепция.

Не е известно дали емтрицитабин се екскретира с човешката кърма.

Препоръчва се инфектирани с HIV жени да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

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

Оценката на нежеланите реакции е базирана на данните 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 три педиатрични проучвания 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.

По-долу са изброени нежеланите реакции при възрастни, за които се приема, че (е поне възможно да) са свързани с прилаганото лечение, подредени по Системо-органи класове и абсолютна 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 $< 1/100$).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Чести: неутропения

Нечести: анемия

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: хипертриглицеридемия, хипергликемия

Има съобщения за развитие на лактатна ацидоза, обикновено свързана с чернодробна стеатоза, при прилагане на нуклеозидни аналози (вж. точка 4.4).

Психични нарушения:

Чести: безсъние, необичайни сънища

Нарушения на нервната система:

Много чести: главоболие

Чести: замаяност

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: диария, гадене

Чести: повръщане, абдоминална болка, повишено ниво на амилазата, вкл. повишено ниво на панкреатичната амилаза, повишаване нивото на серумната липаза, диспепсия

Хепато-билиарни нарушения:

Чести: хипербилирубинемия, повишено серумно ниво на аспартат-аминотрансферазата (AST) и/или повишено серумно ниво на аланин-аминотрансферазата (ALT)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: алергични реакции, уртикария, везикулобулозен обрив, пустулозен обрив, макулопапулозен обрив, сърбеж, обрив и промяна на кожната пигментация (хиперпигментация)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Много чести: повишаване нивото на креатин-киназата

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: астения, болка

В допълнение към тези нежелани реакции при възрастни, при педиатрични пациенти анемиите са били чести, а промените на кожната пигментация (хиперпигментация) са били много чести.

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 в тази група пациенти, по-често е наблюдавано повишаване на нивата на AST и ALT в сравнение с общата група пациенти, инфектирани с HIV.

Комбинираната антиретровирусна терапия е била свързана с метаболитни нарушения като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (вж. точка 4.4).

Комбинираната антиретровирусна терапия е била свързана с преразпределение на телесната мастна тъкан (липодистрофия) при пациенти с HIV, включително загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, повишаване на интраабдоминалната и висцералната мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натрупване на дорзоцервикална мастна тъкан (“бизонска гърбица”) (вж. точка 4.4).

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

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

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: Емтрицитабин представлява синтетичен нуклеозиден аналог на цитидина с действие, специфично за човешкия вирус на имунната недостатъчност (HIV-1 и HIV-2) и вируса на хепатит В (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 α , β и ϵ ДНК полимеразата при бозайници и митохондриалната γ ДНК полимераза.

In vitro емтрицитабин не проявява цитотоксичност върху моноклеарните клетки в периферната кръв, изолирани лимфоцитни и моноцитно-макрофагеални клетъчни линии или прекурсорни клетки от костния 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, 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 50 % инхибиторна концентрация (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, диданозин и залцитабин), всички не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ) и всички протеазни инхибитори (ПИ). Резистентните на зидовудин, залцитабин, диданозин и ННИОТ вируси са запазили тяхната чувствителност към емтрицитабин (IC_{50} =0,002 $\mu\text{mol/l}$ до 0,08 $\mu\text{mol/l}$).

Клиничен опит: Установено е, че емтрицитабин в комбинация с други антиретровирусни средства, вкл. нуклеозидни аналози, не-нуклеозидни аналози и протеазни инхибитори, 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. Няма клиничен опит за приложението на емтрицитабин при кърмачета на по-малко от 4-месечна възраст.

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.

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).

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 $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. 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 биеквивалентността 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 твърди капсули Emtriva 200 mg с храна, богата на мазнини или приемът на перорален разтвор Emtriva 10 mg/ml 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 µg/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/не-линейност: 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 мононуклеарни клетки от периферната кръв. 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 повишило от $11,8 \pm 2,9$ µg·h/ml при пациенти с нормална бъбречна функция до $19,9 \pm 1,1$, $25,0 \pm 5,7$ и $34,0 \pm 2,1$ µg·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.

Пол, възраст, етническа принадлежност: 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 µg·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.

Няма данни за фармакокинетиката при пациенти в напреднала възраст.

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. Не са установени клинично значими различия във фармакокинетиката при различни раси.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност/токсичност върху развитието. Емтрицитабин не проявява карциногенен потенциал при продължителни проучвания за канцерогенност с перорално приложение върху мишки и плъхове.

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 Данни за опаковката

Бутилка с кехлибарен цвят от полиетилен терефталат, затворена 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 International Limited
Cambridge
CV21 6GT
Великобритания

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 на разрешението за употреба: 24 октомври 2003

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 22 септември 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА
ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

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

Gilead Science Limited
Unit 13 Stillorgan Industrial Park
Blackrock County Dublin
Ирландия

Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill Co. Cork
Ирландия

Печатната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

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

План за управление на риска

Съгласно Указание на СНМР за Системите за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният План за управление на риска (ПУР) трябва да бъде подаден едновременно със следващия Периодичния доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това, актуализиран ПУР трябва да бъде подаден:

- когато се получи нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, План за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска;
- до 60 дни след получаване на информация за важно събитие (по отношение на лекарствената безопасност или минимизиране на риска);
- при поискване от ЕМЕА

ПДБ

Притежателят на разрешението за употреба ще подава ежегодно Периодични доклади за безопасност.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ 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 (Emtricitabine)

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 ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ 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 Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/261/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Emtriva [само върху вторичната опаковка]

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 (Emtricitabine)

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 ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ 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 Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/261/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Emtriva [само върху вторичната опаковка]

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Emtriva 200 mg твърди капсули
Емтрицитабин (Emtricitabine)

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Intl Ltd

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 (Emtricitabine)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки ml съдържа 10 mg емтрицитабин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

170 ml перорален разтвор.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ 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 Intl Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/261/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Emtriva [само върху вторичната опаковка]

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Emtriva 200 mg твърди капсули Емтрицитабин (Emtricitabine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- 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 от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Emtriva и за какво се използва
2. Преди да приемете Emtriva
3. Как да приемате Emtriva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Emtriva
6. 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 над 4-месечна възраст. 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.

Докато приемате това лекарство, **все още е възможно да предадете HIV-вируса на други хора**, затова е важно да вземате предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

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. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ EMTRIVA

Не приемайте Emtriva

- **Ако сте алергични (свръхчувствителни)** към емтрицитабин или към някоя от останалите съставки на Emtriva 200 mg твърди капсули, изброени в края на тази листовка.

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

Обърнете специално внимание при употребата на Emtriva

- **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.
- **Не давайте Emtriva на кърмачета** под 4-месечна възраст.
- **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.
- **Уведомете Вашия лекар, ако сте диабетик, с наднормено тегло или с повишен холестерол.** Комбинираното антиретровирусно лечение може да доведе до повишаване на кръвната захар, повишаване на мастите в кръвта (хиперлипемия), промени в телесната мастна тъкан и резистентност към инсулин (вж. точка 4, *Възможни нежелани реакции*).
- **Когато започнете да приемате Emtriva, следете за евентуални признаци на лактатна ацидоза.** Лекарствата, съдържащи нуклеозидни аналози, включително Emtriva, може да причинят *лактатна ацидоза* (излишък на млечна киселина в кръвта) едновременно с увеличаване на черния дроб. Това представлява рядка, но сериозна нежелана реакция, която понякога е фатална. Лактатна ацидоза се получава по-често при жени, особено ако са с наднормено тегло. Ако страдате от чернодробно заболяване е възможно също да сте изложени на повишен риск от развитие на това състояние. По време на лечението Ви с Emtriva, Вашият лекар ще проследява внимателно за появата на признаци на развиваща се лактатна ацидоза. Признаците са:
 - учестено и задълбочено дишане
 - сънливост
 - гадене (повдигане), повръщане и болка в коремаАко забележите някой от тези симптоми, **незабавно уведомете Вашия лекар.**
- **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.**
- **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 остеонекротата 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.

Прием на други лекарства

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

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Те ще Ви посъветват дали Emtriva може да се приема с другите лекарства.

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

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

- **Не трябва да приемате Emtriva по време на бременност**, освен ако не е изрично назначено от Вашия лекар. Няма клинични данни относно приложението на Emtriva при бременни жени и обикновено не се използва, освен ако не е абсолютно необходимо.
- **Ако има възможност да забременеете** по време на лечението с Emtriva, трябва да използвате ефективен метод на контрацепция, за да предотвратите забременяване.
- **Ако забременеете или планирате да забременеете**, попитайте Вашия лекар относно възможните ползи и рискове от антиретровирусната терапия за Вас и детето Ви.

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**. Все още не е известно дали активното вещество на това лекарство преминава в кърмата. Известно е, че вирусът може да се предаде на бебето с кърмата.

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 Emtriva точно както Ви е казал Вашият лекар**. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната доза е:

- **Възрастни: една твърда капсула от 200 mg всеки ден със 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 със 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, приемете я колкото се може по-скоро и след това приемете следващата доза в обичайното време.

Ако е почти време 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 повършате

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.

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 този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

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

Уведомете Вашия лекар за всяка от следните нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции

(Могат да засегнат повече от 1 потребител на 10)

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

Чести нежелани реакции

(Могат да засегнат 1 до 10 потребители на 100)

- 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

Нечести нежелани реакции

(Могат да засегнат 1 до 10 потребители на 1 000)

- анемия (нисък брой на червените кръвни клетки)

Други възможни реакции

Деца, на които е даван емтрицитабин, са получили **промения в цвета на кожата** включително тъмни петна по кожата (много често) и **анемия** (често). Анемията означава, че образуването на червени кръвни клетки е намалено и детето може да има симптоми като уморяемост или задух.

Лекарствата като Emtriva могат да причинят лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта). Следните може да са признаци на лактатна ацидоза:

- учестено и задълбочено дишане
- сънливост
- гадене (повдигане), повръщане и болка в корема

Ако забележите някой от тези симптоми, **незабавно уведомете Вашия лекар.**

Комбинираното антиретровирусно лечение (включително Emtriva) може да **промени формата на тялото**, променяйки разпределението на мастната тъкан. Може да изгубите мастна тъкан от краката, ръцете и лицето; да натрупате мазнини по корема и вътрешните органи; да се увеличат гърдите и да натрупате мастна гърбица на врата (“бизонска гърбица”). Причините за тези промени и дългосрочните им ефекти не са известни.

Комбинираното антиретровирусно лечение може също така да причини **хиперлипемия** (повишени масти в кръвта) и резистентност към инсулин. Вашият лекар ще проведе изследвания за подобни промени.

Ако при Вас се появи някоя от описаните нежелани лекарствени реакции, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, **уведомете Вашия лекар.**

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ EMTRIVA

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

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

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Emtriva

- **Активното вещество е *emtricitabine*.** Всяка твърда капсула съдържа 200 mg емтрицитабин.
- **Другите съставки са:**

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 над 4-месечна възраст, 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 и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

Производител:

Gilead Sciences Limited
Unit 13, Stillorgan Industrial Park
Blackrock
County Dublin
Ирландия

или

Gilead Sciences Limited
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 BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел: + 44 (0) 20 7136 8820

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Danmark

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

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 3698

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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 42 73 70 70

Ireland

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

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 International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Lietuva

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

Дата на последно одобрение на листовката.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.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.

- 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 от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Emtriva и за какво се използва
2. Преди да приемете Emtriva
3. Как да приемате Emtriva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Emtriva
6. 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 над 4-месечна възраст. 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.

Докато приемате това лекарство, **все още е възможно да предадете HIV-вируса на други хора**, затова е важно да вземате предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

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. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ EMTRIVA

Не приемайте Emtriva

- **Ако сте алергични (свръхчувствителни)** към емтрицитабин или към някоя от останалите съставки на Emtriva 10 mg/ml перорален разтвор, изброени в края на тази листовка.

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

Обърнете специално внимание при употребата на Emtriva

- **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.
- **Не давайте Emtriva на кърмачета** под 4-месечна възраст.
- **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.
- **Уведомете Вашия лекар, ако сте диабетик, с наднормено тегло или с повишен холестерол.** Комбинираното антиретровирусно лечение може да доведе до повишаване на кръвната захар, повишаване на мастите в кръвта (хиперлипемия), промени в телесната мастна тъкан и резистентност към инсулин (вж. точка 4, *Възможни нежелани реакции*).
- **Когато започнете да приемате Emtriva, следете за евентуални признаци на лактатна ацидоза.** Лекарствата, съдържащи нуклеозидни аналози, включително Emtriva, може да причинят *лактатна ацидоза* (излишък на млечна киселина в кръвта) едновременно с увеличаване на черния дроб. Това представлява рядка, но сериозна нежелана реакция, която понякога е фатална. Лактатна ацидоза се получава по-често при жени, особено ако са с наднормено тегло. Ако страдате от чернодробно заболяване е възможно също да сте изложени на повишен риск от развитие на това състояние. По време на лечението Ви с Emtriva, Вашият лекар ще проследява внимателно за появата на признаци на развиваща се лактатна ацидоза. Признаците са:
 - учестено и задълбочено дишане
 - сънливост
 - гадене (повдигане), повръщане и болка в коремаАко забележите някой от тези симптоми, **незабавно уведомете Вашия лекар.**
- **Следете за появата на инфекции.** Ако имате напреднало заболяване с HIV (СПИН) и друга инфекция е възможно при започване на лечението с Emtriva да развие 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.**
- **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 остеонекротата 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.

Прием на други лекарства

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

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Те ще Ви посъветват дали Emtriva може да се приема с другите лекарства.

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

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

- **Не трябва да приемате Emtriva по време на бременност**, освен ако не е изрично назначено от Вашия лекар. Няма клинични данни относно приложението на Emtriva при бременни жени и обикновено не се използва, освен ако не е абсолютно необходимо.
- **Ако има възможност да забременеете** по време на лечението с Emtriva, трябва да използвате ефективен метод на контрацепция, за да предотвратите забременяване.
- **Ако забременеете или планирате да забременеете**, попитайте Вашия лекар относно възможните ползи и рискове от антиретровирусната терапия за Вас и детето Ви.

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**. Все още не е известно дали активното вещество на това лекарство преминава в кърмата. Известно е, че вирусът може да се предаде на бебето с кърмата.

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.

Важна информация относно някои от съставките на Emtriva перорален разтвор

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 254 mg натрий на доза, което трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролирано съдържание на натрий.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ EMTRIVA

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

Обичайната 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 със 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:

	Дневна доза	
Телесно тегло (kg)	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, приемете я колкото се може по-скоро и след това приемете следващата доза в обичайното време.

Ако е почти време 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 повърщате

Ако е било по-рано от един час след приема на Emtriva, вземете друга доза. Не е необходимо да взимате 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.

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 този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

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

Уведомете Вашия лекар за всяка от следните нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции

(Могат да засегнат повече от 1 потребител на 10)

- главоболие, диария, повдигане (гадене)

- мускулни болки и мускулна слабост (ако нивата на креатинкиназата в кръвта са повишени)

Чести нежелани реакции

(Могат да засегнат 1 до 10 потребители на 100)

- 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

Нечести нежелани реакции

(Могат да засегнат 1 до 10 потребители на 1 000)

- анемия (нисък брой на червените кръвни клетки)

Други възможни реакции

Деца, на които е даван емтрицитабин, са получили **промени в цвета на кожата** включително тъмни петна по кожата (много често) и **анемия** (често). Анемията означава, че образуването на червени кръвни клетки е намалено и детето може да има симптоми като уморяемост или задух.

Лекарствата като Emtriva могат да причинят лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта). Следните може да са признаци на лактатна ацидоза:

- учестено и задълбочено дишане
- сънливост
- гадене (повдигане), повръщане и болка в корема

Ако забележите някой от тези симптоми, **незабавно уведомете Вашия лекар.**

Комбинираното антиретровирусно лечение (включително Emtriva) може да **промени формата на тялото**, променяйки разпределението на мастната тъкан. Може да изгубите мастна тъкан от краката, ръцете и лицето; да натрупате мазнини по корема и вътрешните органи; да се увеличат гърдите и да натрупате мастна гърбица на врата (“бизонска гърбица”). Причините за тези промени и дългосрочните им ефекти не са известни.

Комбинираното антиретровирусно лечение може също така да причини **хиперлипемия** (повишени масти в кръвта) и резистентност към инсулин. Вашият лекар ще проведе изследвания за подобни промени.

Ако при Вас се появи някоя от описаните нежелани лекарствени реакции, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, уведомете Вашия лекар.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ EMTRIVA

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Emtriva след срока на годност отбелязан върху бутилката и външната 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.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Emtriva

- **Активното вещество е *emtricitabine*.** Един ml Emtriva перорален разтвор съдържа 10 mg емтрицитабин (10 mg/ml).
- **Другите съставки са:** 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 и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Gilead Sciences International Limited

Cambridge

CB21 6GT

Великобритания

Производител:

Gilead Sciences Limited

Unit 13, Stillorgan Industrial Park

Blackrock

County Dublin

Ирландия

или

Gilead Sciences Limited
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 BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел: + 44 (0) 20 7136 8820

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Danmark

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

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 3698

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Ελλάδα

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

Polska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

España

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 42 73 70 70

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ísland

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

Slovenská republika

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Lietuva

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

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

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

Дата на последно одобрение на листовката.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.