

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emtriva 200 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 200 mg emtricitabin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Hver kapsel har en hvid, uigennemsigtig underdel og en lyseblå, uigennemsigtig overdel. Hver kapsel er påtrykt "200 mg" på overdelen og "GILEAD" samt [Gilead logo] i sort på underdelen. Hver kapsel måler 19,4 mm x 6,9 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Emtriva er indiceret til behandling af voksne og børn på 4 måneder og derover inficerede med human immundefekt virus 1 (hiv 1) i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

Denne indikation er baseret på studier med behandlingsnaive patienter og behandlingserfarne patienter med stabil, virologisk kontrol. Der er ingen erfaring med anvendelsen af Emtriva hos patienter, hvis nuværende regime har været uden virkning eller, hvor flere regimer har været uden virkning (se pkt. 5.1).

Ved beslutning om et nyt regime til patienter, som ikke har haft virkning af et antiretroviralt regime, skal mutationsmønstrene i forbindelse med forskellige lægemidler samt den enkelte patients behandlingsanamnese overvejes omhyggeligt. Resistensafprøvning kan være hensigtsmæssigt, hvor en sådan er mulig.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion.

Dosering

Emtriva 200 mg hårde kapsler kan tages med eller uden mad.

Voksne: Den anbefalede dosis af Emtriva er én 200 mg hård kapsel, taget oralt, en gang daglig.

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Emtriva i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Emtriva med eller uden mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Emtriva i mere end 12 timer, og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Emtriva, skal der tages en ny dosis. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Emtriva, skal patienten ikke tage en ny dosis.

Særlige populationer

Ældre: Der foreligger ingen data vedrørende sikkerhed og virkning hos patienter over 65 år. Det burde dog ikke være nødvendigt at tilpasse den anbefalede daglige dosis til voksne, med mindre der er tegn på nyreinsufficiens.

Nyreinsufficiens: Emtricitabin elimineres ved renal udskillelse og eksponering for emtricitabin steg signifikant hos patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 5.2). Det er nødvendigt at justere dosen eller dosisintervallet hos alle patienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 4.4).

Tabel 1 nedenfor giver retningslinjer for justering af dosisintervallet for 200 mg hårde kapsler i henhold til graden af nyreinsufficiens. Sikkerheden og virkningen ved justering af dosisintervallet til hver 72. eller 96. time hos patienter med kreatininclearance < 30 ml/min er ikke blevet evalueret klinisk. Derfor bør det kliniske respons på behandlingen og nyrefunktionen monitoreres tæt hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Patienter med nyreinsufficiens kan også behandles ved administration af Emtriva 10 mg/ml oral opløsning for at give en reduceret daglig dosis af emtricitabin. Se produktresuméet til Emtriva 10 mg/ml oral opløsning.

Tabel 1: Retningslinjer for dosisinterval for 200 mg hårde kapsler, justeret i forhold til kreatininclearance

	Kreatininclearance (ml/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (svigt af nyrefunktion med behov for periodisk hæmodialyse)*
Anbefalet dosisinterval for 200 mg hårde kapsler	Én 200 mg hård kapsel hver 24. time	Én 200 mg hård kapsel hver 72. time	Én 200 mg hård kapsel hver 96. time

* Antager en 3-timers hæmodialysesession tre gange om ugen begyndende mindst 12 timer efter administration af den sidste dosis af emtricitabin.

Patienter med nyresygdom i slutstadiet (*End Stage Renal Disease, ESRD*), der behandles med andre former for dialyse som f.eks. ambulat peritonealdialyse, er ikke blevet undersøgt, og dosis anbefalinger kan ikke gives.

Leverinsufficiens: Der foreligger ingen data, hvorpå der kan laves en dosis anbefaling til patienter med leverinsufficiens. Baseret på den minimale metabolisme af emtricitabin og eliminationsvejen gennem nyrerne, er det dog usandsynligt, at en dosisjustering ville være nødvendig hos patienter med leverinsufficiens (se pkt. 5.2).

Hvis Emtriva seponeres hos patienter, der samtidig er inficeret med hiv og hepatitis B-virus (HBV), skal disse patienter monitoreres tæt for tegn på eksacerbation af hepatitis (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population: Den anbefalede dosis af Emtriva til børn på 4 måneder og derover samt unge op til 18 år, som vejer mindst 33 kg og som kan synke hårde kapsler, er én 200 mg hård kapsel, taget oralt, en gang dagligt.

Der foreligger ingen data med hensyn til virkningen og kun meget begrænsede data vedrørende sikkerheden af emtricitabin hos børn under 4 måneder. Derfor bør Emtriva ikke anvendes hos børn under 4 måneder (angående farmakokinetiske data for denne aldersgruppe, se pkt. 5.2).

Der foreligger ingen data, der gør det muligt at give en dosis anbefaling til pædiatriske patienter med nyreinsufficiens.

Administration

Emtriva 200 mg hårde kapsler skal tages en gang dagligt, oralt, med eller uden mad.

Emtriva kan også fås som en 10 mg/ml oral opløsning til anvendelse hos børn på 4 måneder og derover, børn og patienter, som ikke kan synke hårde kapsler, og til patienter med nyreinsufficiens. Se produktresuméet for Emtriva 10 mg/ml oral opløsning. På grund af forskellen i biotilgængeligheden af emtricitabin mellem den hårde kapsel og den orale opløsning, bør 240 mg emtricitabin administreret som oral opløsning give lignende plasmaniveauer som dem, der observeres efter administration af én 200 mg emtricitabin hård kapsel (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Emtricitabin anbefales ikke som monoterapi til behandling af hiv-infektion. Det skal anvendes i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Se også produktresuméerne til de andre antiretrovirale lægemidler, som anvendes i det kombinerede regime.

Samtidig administration af andre lægemidler

Emtriva bør ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder emtricitabin, eller lægemidler, der indeholder lamivudin.

Opportunistiske infektioner

Patienter, som får emtricitabin eller en anden antiretroviral behandling kan fortsætte med at udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer af hiv-infektionen og bør derfor holdes under nøje klinisk observation af læger, som har erfaring i behandlingen af patienter med hiv-associerede sygdomme.

Nyrefunktion

Emtricitabin elimineres primært gennem nyrerne ved glomerulusfiltration og aktiv tubulær sekretion. Emtricitabineksponering kan stige markant hos patienter med svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min), som får daglige doser af 200 mg emtricitabin som hårde kapsler eller 240 mg som oral opløsning. Derfor er enten en justering af dosisintervallet (med Emtriva 200 mg hårde kapsler) eller en reduktion i den daglige dosis af emtricitabin (med Emtriva 10 mg/ml oral opløsning) nødvendig hos alle patienter med kreatininclearance < 30 ml/min. Sikkerheden og virkningen af retningslinjerne for justering af dosisintervallet givet i pkt. 4.2 er baseret på farmakokinetiske data og modellering ved en enkelt dosis og er ikke blevet klinisk evalueret. Derfor bør klinisk respons på behandling og nyrefunktionen monitoreres tæt hos patienter, som behandles med emtricitabin med længere dosisintervaller (se pkt. 4.2 og 5.2).

Der skal udvises forsigtighed, når emtricitabin gives samtidig med lægemidler, som elimineres ved aktiv tubulær sekretion, da sådan samtidig administration kan føre til en stigning i serumkoncentrationer af enten emtricitabin eller et samtidig administreret lægemiddel på grund af konkurrencen om denne eliminationsvej (se pkt. 4.5).

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingsvirkning, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtstigning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Leverfunktion

Patienter med tidligere forekommende leverdysfunktion herunder kronisk aktiv hepatitis har en øget frekvens af leverfunktionsabnormiteter under antiretroviral kombinationsbehandling (CART) og bør monitoreres i henhold til normal praksis. Hos patienter med kronisk hepatitis B eller C, som behandles

med CART, er der en øget risiko for svære og potentielt letale, hepatiske uønskede hændelser. I tilfælde af samtidig antiviral behandling af hepatitis B eller C, henvises der også til de relevante produktresuméer til disse lægemidler.

Hvis der er tegn på eksacerbationer af leversygdom hos sådanne patienter, bør afbrydelse eller seponering af behandling overvejes.

Patienter, som samtidig er inficerede med HBV

Emtricitabin er aktiv *in vitro* mod HBV. Der foreligger imidlertid begrænsede data om virkningen og sikkerheden af emtricitabin (som en 200 mg hård kapsel én gang daglig) hos patienter, som samtidig er inficerede med hiv og HBV. Brug af emtricitabin hos patienter med kronisk HBV-infektion forårsager det samme mutationsmønster i YMDD-motivet, som ses ved behandling med lamivudin. YMDD-mutationen medfører resistens over for både emtricitabin og lamivudin.

Patienter, som samtidig er inficerede med hiv og HBV, bør monitoreres tæt med både klinisk og laboratorisk opfølgning i mindst flere måneder, efter behandlingen med emtricitabin ophører, for tegn på eksacerbationer af hepatitis. Sådanne eksacerbationer er set efter emtricitabinbehandlingens ophør hos HBV-inficerede patienter uden ledsagende hiv-infektion og er blevet påvist primært ved stigninger i serum-alanin-aminotransferase (ALAT) samt fremkomst af HBV-dna igen. Hos nogle af disse patienter var reaktivering af HBV forbundet med sværere leversygdom, herunder dekomensation og leversvigt. Der er ikke tilstrækkelig dokumentation til at fastlægge, om en genoptagelse af emtricitabin ændrer udviklingen af eksacerbationer af hepatitis, der er fremkommet efter emtricitabinbehandlingens ophør. Behandlingen bør ikke seponeres hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose, da hepatitis-eksacerbationer efter behandlingen kan føre til hepatisk dekomensation.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunktionen i variende grad, hvilket er mest udpræget med stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnalt. De har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Disse hændelser har ofte været kortvarige. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). I hvilken udstrækning sådanne neurologiske forstyrrelser er kortvarige eller permanente er p.t. ikke kendt. Disse fund bør overvejes for alle børn, der har været eksponeret for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som har svære kliniske resultater af ukendt ætiologi, især neurologiske resultater. Disse resultater påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende brug af antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body

Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

Ældre

Emtriva er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med Emtriva.

Pædiatrisk population

Ud over de bivirkninger, som voksne oplevede, forekom anæmi og misfarvning af huden hyppigere i kliniske studier med hiv-inficerede pædiatriske patienter (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

In vitro hæmmede emtricitabin ikke metabolisme medieret af en af de følgende humane CYP450-isoformer: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4. Emtricitabin hæmmede ikke det enzym, som er ansvarligt for glukuronidation. Baseret på resultaterne af disse *in vitro* forsøg og emtricitabins kendte eliminationsveje er risikoen for CYP450-medierede interaktioner mellem emtricitabin og andre lægemidler lav.

Der foreligger ingen klinisk signifikante interaktioner, når emtricitabin indgives samtidig med indinavir, zidovudin, stavudin, famciclovir eller tenofovirdisoproxilfumarat.

Emtricitabin udskilles primært ved glomerulusfiltration og aktiv tubulær sekretion. Bortset fra famciclovir og tenofovirdisoproxilfumarat, er virkningen af samtidig administration af emtricitabin og lægemidler, der udskilles gennem nyrene eller andre lægemidler, som vides at påvirke nyrefunktionen, ikke blevet evalueret. Samtidig administration af emtricitabin og lægemidler, som elimineres ved aktiv tubulær sekretion, kan føre til en stigning i serumkoncentrationer af enten emtricitabin eller et samtidig administreret lægemiddel på grund af konkurrencen om denne eliminationsvej.

Der er endnu ingen klinisk erfaring med samtidig administration af cytidinanaloger. Derfor kan anvendelsen af emtricitabin i kombination med lamivudin til behandlingen af hiv-infektion ikke anbefales på nuværende tidspunkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra anvendelse af emtricitabin hos et begrænset antal gravide kvinder (mellem 300 og 1.000) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med emtricitabin. Dyreforsøg indikerer ikke reproduktionstoksicitet. Hvis det er indiceret, kan anvendelse af emtricitabin overvejes under graviditet.

Amning

Emtricitabin udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af emtricitabin på det ammede barn. Emtriva bør derfor ikke anvendes under amning.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende virkningen af emtricitabin. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger af emtricitabin på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør dog underrettes om, at svimmelhed er blevet indberettet som en bivirkning under behandling med emtricitabin.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

I kliniske studier med hiv-inficerede voksne var de hyppigst forekommende bivirkninger af emtricitabin diarré (14,0%), hovedpine (10,2%), forhøjet kreatinkinase (10,2%) og kvalme (10,0%). Ud over bivirkninger rapporteret hos voksne forekom anæmi (9,5%) og misfarvning af huden (31,8%) hyppigere i kliniske studier med hiv-inficerede pædiatriske patienter.

Seponering af Emtrivabehandlingen hos hiv-inficerede patienter, der samtidig er inficeret med HBV, kan forekomme i forbindelse med svær, akut eksacerbation af hepatitis (se pkt. 4.4).

Resumé af bivirkninger i tabelform

Vurderingen af bivirkningsdata fra kliniske studier er baseret på erfaringer fra tre studier med voksne (n = 1.479) og tre pædiatriske studier (n = 169). I studierne med voksne fik 1.039 behandlingsnaive og 440 behandlingserfarne patienter emtricitabin (n = 814) eller et referencepræparat (n = 665) i 48 uger i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

Bivirkningerne med mistænkt (eller i det mindste en mulig) forbindelse med behandlingen af voksne fra kliniske studier og efter markedsføring er anført i Tabel 2 nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppigheder er defineret som meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tabel 2: Resumé af bivirkninger forbundet med emtricitabin baseret på erfaringer fra kliniske studier og efter markedsføring

Hyppighed	Emtricitabin
<i>Blod og lymfesystem:</i>	
Almindelig:	neutropeni
Ikke almindelig:	anæmi ²
<i>Immunsystemet:</i>	
Almindelig:	allergiske reaktioner
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	
Almindelig:	hypertriglyceridæmi, hyperglykæmi
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>	
Almindelig:	insomnia, unormale drømme
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig:	hovedpine
Almindelig:	svimmelhed
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Meget almindelig:	diarré, kvalme
Almindelig:	forhøjet amylase, herunder forhøjet pancreasamylase, forhøjet serum-lipase, opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Almindelig:	forhøjet serum-aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller forhøjet serum-ALAT, hyperbilirubinæmi
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Almindelig:	vesikulobulløst udslæt, pustuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, udslæt, pruritus, urticaria, misfarvning af huden (forøget pigmentering) ^{1,2}
Ikke almindelig:	angioødem ³
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Meget almindelig:	forhøjet kreatinkinase

Hyppighed	Emtricitabin
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Almindelig:	smertes, asteni

¹ Se pkt. 4.8, *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger* for yderligere detaljer.

² Anæmi var almindelig og misfarvning af huden (forøget pigmentering) var meget almindelig, når emtricitabin blev administreret til pædiatriske patienter (se pkt. 4.8, *Pædiatrisk population*).

³ Denne bivirkning, som blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring, blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier af emtricitabin hos voksne eller pædiatriske patienter med hiv. Hyppighedskategorien 'ikke almindelig' blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter eksponeret over for emtricitabin i disse kliniske studier (n = 1.563).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Misfarvning af huden (forøget pigmentering): Misfarvning af huden, der manifesterede sig ved øget pigmentdannelse, hovedsageligt på håndflader og/eller fodsåler, var generelt let, asymptomatisk og af ringe klinisk betydning. Mekanismen er ikke kendt.

Metaboliske parametre: Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Osteonekrose: Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Vurderingen af bivirkningsdata fra kliniske studier med pædiatriske patienter er baseret på erfaringer fra tre pædiatriske studier (n = 169), hvor behandlingsnaive (n = 123) og behandlingserfarne (n = 46) hiv-inficerede pædiatriske patienter i alderen fra 4 måneder til 18 år fik behandling med emtricitabin i kombination med andre antiretrovirale midler.

Ud over bivirkninger rapporteret hos voksne (se pkt. 4.8, *Resumé af bivirkninger i tabelform*) forekom følgende bivirkninger hyppigere hos pædiatriske patienter: anæmi var almindelig (9,5%), og misfarvning af huden (forøget pigmentering) var meget almindelig (31,8%) hos pædiatriske patienter.

Andre særlige populationer

Ældre: Emtriva er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med Emtriva (se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion: Emtricitabin elimineres ved renal udskillelse, og eksponeringen for emtricitabin steg signifikant hos patienter med nyreinsufficiens. Det er nødvendigt at justere dosis eller dosisintervallet hos alle patienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Patienter, som både er inficerede med hiv og HBV: Bivirkningsprofilen hos patienter, som samtidigt er inficerede med HBV, ligner den, der observeres hos patienter, som er inficerede med hiv, men ikke samtidigt er inficerede med HBV. Som det kunne forventes, forekom stigninger i ASAT og ALAT dog hyppigere hos denne patientpopulation end i den generelle hiv-inficerede population.

Hepatitis-eksacerbationer efter seponering af behandling: Hos hiv-inficerede patienter, som samtidigt er inficerede med HBV, er der forekommet hepatitis-eksacerbationer efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Administration af op til 1.200 mg emtricitabin er blevet forbundet med ovenstående bivirkninger (se pkt. 4.8).

Såfremt der forekommer overdosering, skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet, og der skal gives støttende standardbehandling efter behov.

Op til 30% af emtricitabindosen kan fjernes ved hæmodialyse. Det vides ikke, om emtricitabin kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Nukleosid og nukleotid reverse transkriptasehæmmere, ATC-kode: J05AF09

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Emtricitabin er en syntetisk nukleosidanalogue af cytidin med aktivitet, som er specifik mod hiv 1, hiv 2 og HBV.

Emtricitabin phosphoryleres af cellezymer til at danne emtricitabin 5'-triphosphat, som kompetitivt hæmmer hiv 1 reverse transkriptase, som resulterer i dna-kædeterminering. Emtricitabin er en svag hæmmer af mammalian dna-polymerase α , β og ϵ og mitokondriel dna-polymerase γ .

Emtricitabin udviste ikke cytotoxicitet over for mononukleære celler i perifert blod (PBMC'er), etablerede lymfocyt- og monocyt-makrofagceller eller knoglemarvstamceller *in vitro*. Der var ingen tegn på toksicitet over for mitokondrier *in vitro* eller *in vivo*.

Antiviral aktivitet in vitro: Den koncentration af emtricitabin, som er nødvendig for 50% hæmning (IC_{50}) af laboriemæssige og kliniske isolater af hiv 1, lå inden for området 0,0013-0,5 $\mu\text{mol/l}$. I kombinationsstudier af emtricitabin med proteasehæmmere (PI'er), nukleosid, nukleotid og non-nukleosid analoghæmmere af hiv-reverse transkriptase, desuden observeredes virkninger fra additiv til synergetisk. De fleste af disse kombinationer er ikke blevet undersøgt hos mennesker.

Ved afprøvning for aktivitet mod laboriestammer af HBV lå emtricitabins IC_{50} -værdi inden for området 0,01-0,04 $\mu\text{mol/l}$.

Resistens: hiv 1 resistens over for emtricitabin udvikles som følge af ændringer ved codon 184, som bevirker, at methioninen omdannes til en valin (en intermedier isoleucin er også blevet observeret) af hiv-reverse transkriptase. Denne hiv 1 mutation blev observeret *in vitro* og hos hiv 1 inficerede patienter.

Emtricitabin-resistente virus var krydsresistente over for lamivudin, men beholdt følsomhed over for andre nukleosid reverse transkriptasehæmmere (*Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*, NRTIs (zidovudin, stavudin, tenofovir, abacavir og didanosin), alle non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere (*Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*, NNRTIs) og alle PI'er. Virus, som var resistente over for zidovudin, didanosin og NNRTIs, beholdt deres følsomhed over for emtricitabin ($IC_{50} = 0,002 \mu\text{mol/l}$ - $0,08 \mu\text{mol/l}$).

Klinisk virkning og sikkerhed

Emtricitabin i kombination med andre antiretrovirale midler, herunder nukleosidanaloger, non-nukleosidanaloger og PI'er har vist sig at være effektive ved behandlingen af hiv-infektion hos behandlingsnaive patienter og behandlingserfarne patienter med stabil, virologisk kontrol. Der er ingen erfaring med anvendelsen af emtricitabin hos patienter, hvis nuværende regime har været uden virkning eller hvor flere regimer har været uden virkning.

Hos antiretroviral-behandlingsnaive voksne var emtricitabin signifikant bedre end stavudin, når begge lægemidler blev taget i kombination med didanosin og efavirenz gennem 48 ugers behandling. Fenotypeanalyse viste ingen signifikante ændringer i emtricitabindisposition, medmindre der var udviklet M184V/I mutation.

Hos virologisk stabile, behandlingserfarne voksne viste det sig, at emtricitabin, i kombination med en NRTI (enten stavudin eller zidovudin) og en PI eller en NNRTI ikke var mindre effektiv end lamivudin med hensyn til procentdelen af responderende (< 400 kopier/ml) i 48 uger (77% emtricitabin, 82% lamivudin). Endvidere i et andet forsøg blev behandlingserfarne voksne på et stabilt PI-baseret, højt aktivt, antiretroviralt behandlingsregime (HAART) randomiseret til et regime med én daglig dosis af emtricitabin eller til at fortsætte med deres PI-HAART regime. Efter 48 ugers behandling viste regimet med emtricitabin en tilsvarende procentdel af patienter med hiv-rna < 400 kopier/ml (94% emtricitabin *versus* 92%) og en større procentdel af patienter med hiv-rna < 50 kopier/ml (95% emtricitabin *versus* 87%) sammenlignet med de patienter, som fortsatte med deres PI-HAART regime.

Pædiatrisk population

Hos børn, der var over 4 måneder gamle, opnåede eller opretholdt størstedelen af patienterne komplet suppression af plasma hiv 1-rna igennem 48 uger (89% opnåede \leq 400 kopier/ml og 77% opnåede \leq 50 kopier/ml).

Der er ingen klinisk erfaring med anvendelsen af emtricitabin hos børn under 4 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration absorberes emtricitabin hurtigt og omfattende, hvor peak-plasmakoncentrationer opnås 1-2 timer efter dosering. Hos 20 hiv-inficerede forsøgspersoner, som fik 200 mg emtricitabin daglig som hårde kapsler, var de maksimale *steady-state* emtricitabinkoncentrationer (C_{max}) i plasma, de minimale koncentrationer (C_{min}) og området under plasmakoncentrationens tidskurve over et 24-timers doseringsinterval (AUC) henholdsvis $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$, $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ og $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$. De minimale *steady-state* plasmakoncentrationer nåede niveauer, som var ca. 4 gange så høje som *in vitro* IC₉₀ værdierne for anti-hiv-aktivitet.

Den absolutte biotilgængelighed af emtricitabin fra Emtriva 200 mg hårde kapsler blev vurderet til at være 93%, og den absolutte biotilgængelighed fra Emtriva 10 mg/ml oral opløsning blev vurderet til at være 75%.

I en pilotstudier med børn og en definitiv bioækvivalensstudier med voksne viste Emtriva 10 mg/ml oral opløsning sig at have ca. 80% af biotilgængeligheden af Emtriva 200 mg hårde kapsler. Årsagen til denne forskel er ukendt. På grund af denne forskel i biotilgængeligheden bør 240 mg emtricitabin administreret som den orale opløsning give samme plasmaniveauer som dem, der observeredes efter administration af én 200 mg emtricitabin hård kapsel. Derfor kan børn, som vejer mindst 33 kg, enten tage én 200 mg hård kapsel daglig eller den orale opløsning op til en maksimal dosis af 240 mg (24 ml), en gang daglig.

Indtagelse af Emtriva 200 mg hårde kapsler sammen med et måltid med højt fedtindhold eller indtagelse af Emtriva 10 mg/ml oral opløsning sammen med et måltid med lavt eller højt fedtindhold

påvirkede ikke emtricitabins systemiske eksponering ($AUC_{0-\infty}$); derfor kan Emtriva 200 mg hårde kapsler og Emtriva 10 mg/ml oral opløsning indtages med eller uden mad.

Fordeling

In vitro binding af emtricitabin til humane plasmaproteiner var < 4% og uafhængig af koncentrationen over området på 0,02-200 µg/ml. Det gennemsnitlige plasma- til blodkoncentrationsforhold var ca. 1,0, og det gennemsnitlige sperma- til plasmakoncentrationsforhold var ca. 4,0.

Det tilsyneladende fordelingsvolumen efter intravenøs administration af emtricitabin var $1,4 \pm 0,3$ l/kg, hvilket indikerer, at emtricitabin fordeles i stort omfang i hele legemet til både intracellulære og ekstracellulære væskerum.

Biotransformation

Emtricitabins metabolisme er begrænset. Emtricitabins biotransformation omfatter oxidation af thiolandelen til at danne 3'-sulfoxid-diastereomere (ca. 9% af dosen) og forbindelse med glukuronsyre til at danne 2'-O-glukuronid (ca. 4 % af dosen).

Emtricitabin hæmmede ikke *in vitro* lægemiddelmetabolisme medieret af følgende humane CYP450-isoenzymer: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4.

Endvidere hæmmede emtricitabin ikke uridin-5'-diphosphoglukuronyl-transferase, det enzym, som er ansvarlig for glukuronidation.

Elimination

Emtricitabin udskilles primært gennem nyrene med komplet genfindning af dosis opnået i urinen (ca. 86%) og fæces (ca. 14%). 13% af emtricitabindosen blev genfundet i urinen som tre metabolitter. Emtricitabins systemiske clearance var i gennemsnit 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). Efter oral administration er eliminationshalveringstiden af emtricitabin ca. 10 timer.

Linearitet/non-linearitet

Emtricitabins farmakokinetik er proportional med dosen over dosisområdet 25-200 mg efter en eller flere administrationer.

Intracellulær farmakokinetik: I en klinisk studier var emtricitabin-triphosphats intracellulære halveringstid i PMBC'er 39 timer. Intracellulære triphosphatniveauer steg med dosen, men nåede et fast, højt niveau ved doser på 200 mg eller derover.

Voksne med nyreinsufficiens

Farmakokinetiske parametre blev bestemt efter administration af en enkelt dosis af 200 mg emtricitabin hårde kapsler til 30 ikke-hiv-inficerede forsøgspersoner med forskellige grader af nyreinsufficiens. Forsøgspersoner blev grupperet i henhold til kreatininclearance ved baselinie (> 80 ml/min som normal nyrefunktion; 50-80 ml/min som mildt nedsat nyrefunktion; 30-49 ml/min som moderat nedsat nyrefunktion; < 30 ml/min som svært nedsat nyrefunktion; < 15 ml/min som svigt af nyrefunktion med behov for hæmodialyse).

Den systemiske emtricitabineksponering (gennemsnit \pm standardafvigelsen) steg fra $11,8 \pm 2,9$ µg·t/ml hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion til $19,9 \pm 1,1$, $25,0 \pm 5,7$ og $34,0 \pm 2,1$ µg·t/ml hos patienter med henholdsvis mildt, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med ESRD med behov for hæmodialyse, blev ca. 30% af emtricitabindosen genfundet i dialysat over en 3-timers dialyseperiode, som var blevet startet inden for 1,5 time efter emtricitabindosering (blodgennemstrømningshastighed på 400 ml/min og dialysatgennemstrømningshastighed på ca. 600 ml/min).

Leverinsufficiens

Emtricitabins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos ikke-HBV-inficerede forsøgspersoner med forskellige grader af leverinsufficiens. Generelt lignede emtricitabins farmakokinetik hos HBV-inficerede forsøgspersoner den hos raske forsøgspersoner og hos hiv-inficerede forsøgspersoner.

Alder

Der foreligger ikke farmakokinetiske data vedrørende ældre (over 65 år).

Køn

Selv om det gennemsnitlige C_{max} og C_{min} var ca. 20% højere og det gennemsnitlige AUC var 16% højere hos kvinder i sammenligning med mænd, regnedes denne forskel ikke for at være klinisk signifikant.

Etnisk oprindelse

Der er ikke blevet identificeret klinisk vigtige farmakokinetiske forskelle på grund af etnicitet.

Pædiatrisk population

Generelt er emtricitabins farmakokinetik hos børn og unge (fra 4 måneder til 18 år) som hos voksne.

Det gennemsnitlige AUC hos 77 børn og unge, som fik 6 mg/kg emtricitabin en gang daglig som oral opløsning eller 200 mg emtricitabin som hårde kapsler en gang daglig, kunne sammenlignes med det gennemsnitlige AUC på 10,0 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ hos 20 voksne, som fik 200 mg hårde kapsler en gang daglig.

I en åben, ikke-komparativ studier blev der indsamlet farmakokinetiske data fra 20 nyfødte med hiv-inficerede mødre. De nyfødte fik to 4 dages behandlinger med emtricitabin oral opløsning mellem deres første leveuge og 3 måneders alderen med en dosis på 3 mg/kg én gang dagligt. Denne dosis er det halve af den dosis, der er godkendt til børn på 4 måneder og ældre (6 mg/kg). Den tilsyneladende totale clearance ved *steady-state* (CL/F) steg med alderen i løbet af 3-månedersperioden med et tilsvarende fald i AUC. Emtricitabins eksponering i plasma (AUC) hos børn på op til 3 måneder, der fik behandling med 3 mg/kg emtricitabin én gang dagligt, var på det samme niveau som det, der blev observeret ved brug af 6 mg/kg daglig dosis hos hiv-inficerede voksne og børn, der var 4 måneder og ældre.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data for emtricitabin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapslen indeholder

Crospovidon
Magnesiumstearat (E572)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Povidon (E1201)

Kapslens skal

Gelatine
Indigotin (E132)
Titandioxid (E171)

Trykfarven indeholder
Sort jernoxid (E172)
Shellac (E904)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Beholder
4 år

Blistre
3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med børnesikret lukke af polypropylen indeholdende 30 hårde kapsler.

Blistre fremstillet af polychlorotrifluorethylen (PCTFE)/polyethylen (PE)/polyvinylchlorid (PVC)/aluminium. Hver blisterpakning indeholder 30 hårde kapsler.

Pakningsstørrelse: 30 hårde kapsler.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. oktober 2003
Dato for seneste fornyelse: 22. september 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emtriva 10 mg/ml oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml af Emtriva oral opløsning indeholder 10 mg emtricitabin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver dosis (24 ml) indeholder 36 mg methylparahydroxybenzoat (E218), 3,6 mg propylparahydroxybenzoat (E216), 1,2 mg sunset yellow FCF (E110), 480 mg propylenglycol og har et natriumindhold på 38 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Den klare opløsning har en orange til mørkeorange farve.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Emtriva er indiceret til behandling af voksne og børn på 4 måneder og derover inficerede med human immundefekt virus 1 (hiv 1) i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

Denne indikation er baseret på studier med behandlingsnaive patienter og behandlingserfarne patienter med stabil, virologisk kontrol. Der er ingen erfaring med anvendelsen af Emtriva hos patienter, hvis nuværende regime har været uden virkning eller, hvor flere regimer har været uden virkning (se pkt. 5.1).

Ved beslutning om et nyt regime til patienter, som ikke har haft virkning af et antiretroviralt regime, skal mutationsmønstrene i forbindelse med forskellige lægemidler samt den enkelte patients behandlingsanamnese overvejes omhyggeligt. Resistensafprøvning kan være hensigtsmæssigt, hvor en sådan er mulig.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion.

Dosering

Emtriva 10 mg/ml oral opløsning kan tages med eller uden mad. Der medfølger et målebæger (se pkt. 6.5).

Voksne: Den anbefalede dosis af Emtriva 10 mg/ml oral opløsning er 240 mg (24 ml) en gang daglig.

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Emtriva i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Emtriva med eller uden mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Emtriva i

mere end 12 timer, og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Emtriva, skal der tages en ny dosis. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Emtriva, skal patienten ikke tage en ny dosis.

Emtriva 200 mg hårde kapsler kan fås til voksne, unge mennesker og børn, som vejer mindst 33 kg, og kan sluge hårde kapsler. Se venligst produktresuméet til Emtriva 200 mg hårde kapsler. På grund af forskellen i biotilgængeligheden af emtricitabin mellem den hårde kapsel og den orale opløsning (24 ml) bør 240 mg emtricitabin administreret som oral opløsning give lignende plasmaniveauer som dem, der observeres efter administration af én 200 mg emtricitabin hård kapsel (se pkt. 5.2).

Særlige populationer

Ældre: Der foreligger ingen data vedrørende sikkerhed og virkning hos patienter over 65 år. Det burde dog ikke være nødvendigt at tilpasse den anbefalede daglige dosis til voksne, med mindre der er tegn på nyreinsufficiens.

Nyreinsufficiens: Emtricitabin elimineres ved renal udskillelse og eksponering for emtricitabin steg signifikant hos patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 5.2). Det er nødvendigt at justere dosen eller dosisintervallet hos alle patienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 4.4).

Tabel 1 nedenfor giver daglige doser af Emtriva 10 mg/ml oral opløsning i henhold til graden af nyreinsufficiens. Sikkerheden og virkningen af disse doser er ikke blevet evalueret klinisk. Derfor bør det kliniske respons på behandlingen og nyrefunktionen monitoreres tæt hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Patienter med nyreinsufficiens kan også behandles ved administration af Emtriva 200 mg hårde kapsler med ændrede dosisintervaller. Se venligst produktresuméet til Emtriva 200 mg hårde kapsler.

Tabel 1: Daglige doser af Emtriva 10 mg/ml oral opløsning, justeret i forhold til kreatininclearance

	Kreatininclearance (ml/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (svigt af nyrefunktion med behov for periodisk hæmodialyse)*
Anbefalet dosis af Emtriva 10 mg/ml oral opløsning hver 24. time	240 mg (24 ml)	80 mg (8 ml)	60 mg (6 ml)

* Antager en 3-timers hæmodialysesession tre gange om ugen begyndende mindst 12 timer efter administration af den sidste dosis af emtricitabin.

Patienter med nyresygdom i slutstadiet (*End Stage Renal Disease, ESRD*), der behandles med andre former for dialyse som f.eks. ambulat peritonealdialyse, er ikke blevet undersøgt, og dosisbefalinger kan ikke gives.

Leverinsufficiens: Der foreligger ingen data, hvorpå der kan laves en dosisbefaling til patienter med leverinsufficiens. Baseret på den minimale metabolisme af emtricitabin og eliminationsvejen gennem nyrerne, er det dog usandsynligt, at en dosisjustering ville være nødvendig hos patienter med leverinsufficiens (se pkt. 5.2).

Hvis Emtriva seponeres hos patienter, der samtidig er inficeret med hiv og hepatitis B-virus (HBV), skal disse patienter monitoreres tæt for tegn på eksacerbation af hepatitis (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population: Den anbefalede dosis af Emtriva 10 mg/ml oral opløsning er 6 mg/kg op til maksimalt 240 mg (24 ml) en gang dagligt.

Børn på 4 måneder og derover, som vejer mindst 33 kg, kan enten tage én 200 mg hård kapsel dagligt, eller kan tage emtricitabin som oral opløsning op til maksimalt 240 mg en gang dagligt.

Der foreligger ingen data med hensyn til virkningen og kun meget begrænsede data vedrørende sikkerheden af emtricitabin hos børn under 4 måneder. Derfor bør Emtriva ikke anvendes hos børn under 4 måneder (angående farmakokinetiske data for denne aldersgruppe, se pkt. 5.2).

Der foreligger ingen data, der gør det muligt at give en dosisbefaling til pædiatriske patienter med nyreinsufficiens.

Administration

Emtriva 10 mg/ml oral opløsning skal tages en gang dagligt oralt, med eller uden mad. Der medfølger et målebæger (se pkt. 6.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Emtricitabin anbefales ikke som monoterapi til behandling af hiv-infektion. Det skal anvendes i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Se også produktresuméerne til de andre antiretrovirale lægemidler, som anvendes i det kombinerede regime.

Samtidig administration af andre lægemidler

Emtriva bør ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder emtricitabin, eller lægemidler, der indeholder lamivudin.

Opportunistiske infektioner

Patienter, som får emtricitabin eller en anden antiretroviral behandling kan fortsætte med at udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer af hiv-infektionen og bør derfor holdes under nøje klinisk observation af læger, som har erfaring i behandlingen af patienter med hiv-associerede sygdomme.

Nyrefunktion

Emtricitabin elimineres primært gennem nyrerne ved glomerulusfiltration og aktiv tubulær sekretion. Emtricitabineksponering kan stige markant hos patienter med svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min), som får daglige doser af 200 mg emtricitabin som hårde kapsler eller 240 mg som oral opløsning. Derfor er enten en justering af dosisintervallet (med Emtriva 200 mg hårde kapsler) eller en reduktion i den daglige dosis af emtricitabin (med Emtriva 10 mg/ml oral opløsning) nødvendig hos alle patienter med kreatininclearance < 30 ml/min. Sikkerheden og virkningen af de i pkt 4.2 anførte reducerede doser er baseret på farmakokinetiske data og modellering ved en enkelt dosis og er ikke blevet klinisk evalueret. Derfor bør klinisk respons på behandling og nyrefunktionen monitoreres tæt hos patienter, som behandles med en reduceret dosis af emtricitabin (se pkt. 4.2 og 5.2).

Der skal udvises forsigtighed, når emtricitabin gives samtidig med lægemidler, som elimineres ved aktiv tubulær sekretion, da sådan samtidig administration kan føre til en stigning i serumkoncentrationer af enten emtricitabin eller et samtidig administreret lægemiddel på grund af konkurrencen om denne eliminationsvej (se pkt. 4.5).

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingsvirkning, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtstigning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i

blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Leverfunktion

Patienter med tidligere forekommende leverdysfunktion herunder kronisk aktiv hepatitis har en øget frekvens af leverfunktionsabnormiteter under antiretroviral kombinationsbehandling (CART) og bør monitoreres i henhold til normal praksis. Hos patienter med kronisk hepatitis B eller C, som behandles med CART, er der en øget risiko for svære og potentielt letale, hepatiske uønskede hændelser. I tilfælde af samtidig antiviral behandling af hepatitis B eller C, henvises der også til de relevante produktresuméer til disse lægemidler.

Hvis der er tegn på eksacerbationer af leversygdom hos sådanne patienter, bør afbrydelse eller seponering af behandling overvejes.

Patienter, som samtidig er inficerede med HBV

Emtricitabin er aktiv *in vitro* mod HBV. Der foreligger imidlertid begrænsede data om virkningen og sikkerheden af emtricitabin (som en 200 mg hård kapsel én gang daglig) hos patienter, som samtidig er inficerede med hiv og HBV. Brug af emtricitabin hos patienter med kronisk HBV-infektion forårsager det samme mutationsmønster i YMDD-motivet, som ses ved behandling med lamivudin. YMDD-mutationen medfører resistens over for både emtricitabin og lamivudin.

Patienter, som samtidig er inficerede med hiv og HBV, bør monitoreres tæt med både klinisk og laboratorisk opfølgning i mindst flere måneder, efter behandlingen med emtricitabin ophører, for tegn på eksacerbationer af hepatitis. Sådanne eksacerbationer er set efter emtricitabinbehandlingens ophør hos HBV-inficerede patienter uden ledsagende hiv-infektion og er blevet påvist primært ved stigninger i serum-alanin-aminotransferase (ALAT) samt fremkomst af HBV-dna igen. Hos nogle af disse patienter var reaktivering af HBV forbundet med sværere leversygdom, herunder dekomensation og leversvigt. Der er ikke tilstrækkelig dokumentation til at fastlægge, om en genoptagelse af emtricitabin ændrer udviklingen af eksacerbationer af hepatitis, der er fremkommet efter emtricitabinbehandlingens ophør. Behandlingen bør ikke seponeres hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose, da hepatitis-eksacerbationer efter behandlingen kan føre til hepatisk dekomensation.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunktionen i variende grad, hvilket er mest udpræget med stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnalt. De har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Disse hændelser har ofte været kortvarige. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). I hvilken udstrækning sådanne neurologiske forstyrrelser er kortvarige eller permanente er p.t. ikke kendt. Disse fund bør overvejes for alle børn, der har været eksponeret for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som har svære kliniske resultater af ukendt ætiologi, især neurologiske resultater. Disse resultater påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende brug af antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at

forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

Emtriva, oral opløsning, indeholder sunset yellow FCF (E110), som kan give allergiske reaktioner. Emtriva, oral opløsning, indeholder også methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216), som ligeledes kan give allergiske reaktioner (muligvis forsinkede). Dette lægemiddel indeholder 38 mg natrium pr. 24 ml, svarende til 1,8 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Ældre

Emtriva er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med Emtriva.

Pædiatrisk population

Ud over de bivirkninger, som voksne oplevede, forekom anæmi og misfarvning af huden hyppigere i kliniske studier med hiv-inficerede pædiatriske patienter (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

In vitro hæmmede emtricitabin ikke metabolisme medieret af en af de følgende humane CYP450-isoformer: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4. Emtricitabin hæmmede ikke det enzym, som er ansvarligt for glukuronidation. Baseret på resultaterne af disse *in vitro* forsøg og emtricitabins kendte eliminationsveje er risikoen for CYP450-medierede interaktioner mellem emtricitabin og andre lægemidler lav.

Der foreligger ingen klinisk signifikante interaktioner, når emtricitabin indgives samtidig med indinavir, zidovudin, stavudin, famciclovir eller tenofoviridisoproxilfumarat.

Emtricitabin udskilles primært ved glomerulusfiltration og aktiv tubulær sekretion. Bortset fra famciclovir og tenofoviridisoproxilfumarat, er virkningen af samtidig administration af emtricitabin og lægemidler, der udskilles gennem nyrene eller andre lægemidler, som vides at påvirke nyrefunktionen, ikke blevet evalueret. Samtidig administration af emtricitabin og lægemidler, som elimineres ved aktiv tubulær sekretion, kan føre til en stigning i serumkoncentrationer af enten emtricitabin eller et samtidig administreret lægemiddel på grund af konkurrencen om denne eliminationsvej.

Der er endnu ingen klinisk erfaring med samtidig administration af cytidinanaloger. Derfor kan anvendelsen af emtricitabin i kombination med lamivudin til behandlingen af hiv-infektion ikke anbefales på nuværende tidspunkt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra anvendelse af emtricitabin hos et begrænset antal gravide kvinder (mellem 300 og 1.000) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med emtricitabin. Dyreforsøg indikerer ikke reproduktionstoksicitet. Hvis det er indiceret, kan anvendelse af emtricitabin overvejes under graviditet.

Amning

Emtricitabin udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af emtricitabin på det ammede barn. Emtriva bør derfor ikke anvendes under amning.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende virkningen af emtricitabin. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger af emtricitabin på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør dog underrettes om, at svimmelhed er blevet indberettet som en bivirkning under behandling med emtricitabin.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

I kliniske studier med hiv-inficerede voksne var de hyppigst forekommende bivirkninger af emtricitabin diarré (14,0%), hovedpine (10,2%), forhøjet kreatinkinase (10,2%) og kvalme (10,0%). Ud over bivirkninger rapporteret hos voksne forekom anæmi (9,5%) og misfarvning af huden (31,8%) hyppigere i kliniske studier med hiv-inficerede pædiatriske patienter.

Seponering af Emtrivabehandlingen hos hiv-inficerede patienter, der samtidig er inficeret med HBV, kan forekomme i forbindelse med svær, akut eksacerbation af hepatitis (se pkt. 4.4).

Resumé af bivirkninger i tabelform

Vurderingen af bivirkningsdata fra kliniske studier er baseret på erfaringer fra tre studier med voksne (n = 1.479) og tre pædiatriske studier (n = 169). I studierne med voksne fik 1.039 behandlingsnaive og 440 behandlingserfarne patienter emtricitabin (n = 814) eller et referencepræparat (n = 665) i 48 uger i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

Bivirkningerne med mistænkt (eller i det mindste en mulig) forbindelse med behandlingen af voksne fra kliniske studier og efter markedsføring er anført i Tabel 2 nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppigheder er defineret som meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tabel 2: Resumé af bivirkninger forbundet med emtricitabin baseret på erfaringer fra kliniske studier og efter markedsføring

Hyppighed	Emtricitabin
<i>Blod og lymfesystem:</i>	
Almindelig:	neutropeni
Ikke almindelig:	anæmi ²
<i>Immunsystemet:</i>	
Almindelig:	allergiske reaktioner
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	
Almindelig:	hypertriglyceridæmi, hyperglykæmi
<i>Psykkiske forstyrrelser:</i>	
Almindelig:	insomnia, unormale drømme
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig:	hovedpine
Almindelig:	svimmelhed

Hyppighed	Emtricitabin
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Meget almindelig:	diarré, kvalme
Almindelig:	forhøjet amylase, herunder forhøjet pancreasamylase, forhøjet serum-lipase, opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Almindelig:	forhøjet serum-aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller forhøjet serum-ALAT, hyperbilirubinæmi
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Almindelig:	vesikulobulløst udslæt, pustuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, udslæt, pruritus, urticaria, misfarvning af huden (forøget pigmentering) ^{1,2}
Ikke almindelig:	angioødem ³
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Meget almindelig:	forhøjet kreatinkinase
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Almindelig:	smertes, asteni

¹ Se pkt. 4.8, *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger* for yderligere detaljer.

² Anæmi var almindelig og misfarvning af huden (forøget pigmentering) var meget almindelig, når emtricitabin blev administreret til pædiatriske patienter (se pkt. 4.8, *Pædiatrisk population*).

³ Denne bivirkning, som blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring, blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier af emtricitabin hos voksne eller pædiatriske patienter med hiv. Hyppighedskategorien 'ikke almindelig' blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter eksponeret over for emtricitabin i disse kliniske studier (n = 1.563).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Misfarvning af huden (forøget pigmentering): Misfarvning af huden, der manifesterede sig ved øget pigmentdannelse, hovedsageligt på håndflader og/eller fodsåler, var generelt let, asymptomatisk og af ringe klinisk betydning. Mekanismen er ikke kendt.

Metaboliske parametre: Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Osteonekrose: Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Vurderingen af bivirkningsdata fra kliniske studier med pædiatriske patienter er baseret på erfaringer fra tre pædiatriske studier (n = 169), hvor behandlingsnaive (n = 123) og behandlingserfarne (n = 46) hiv-inficerede pædiatriske patienter i alderen fra 4 måneder til 18 år fik behandling med emtricitabin i kombination med andre antiretrovirale midler.

Ud over bivirkninger rapporteret hos voksne (se pkt. 4.8, *Resumé af bivirkninger i tabelform*) forekom følgende bivirkninger hyppigere hos pædiatriske patienter: anæmi var almindelig (9,5%), og misfarvning af huden (forøget pigmentering) var meget almindelig (31,8%) hos pædiatriske patienter.

Andre særlige populationer

Ældre: Emtriva er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med Emtriva (se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion: Emtricitabin elimineres ved renal udskillelse, og eksponeringen for emtricitabin steg signifikant hos patienter med nyreinsufficiens. Det er nødvendigt at justere dosis eller dosisintervallet hos alle patienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Patienter, som både er inficerede med hiv og HBV: Bivirkningsprofilen hos patienter, som samtidigt er inficerede med HBV, ligner den, der observeres hos patienter, som er inficerede med hiv, men ikke samtidigt er inficerede med HBV. Som det kunne forventes, forekom stigninger i ASAT og ALAT dog hyppigere hos denne patientpopulation end i den generelle hiv-inficerede population.

Hepatitis-eksacerbationer efter seponering af behandling: Hos hiv-inficerede patienter, som samtidigt er inficerede med HBV, er der forekommet hepatitis-eksacerbationer efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Administration af op til 1.200 mg emtricitabin er blevet forbundet med ovenstående bivirkninger (se pkt. 4.8).

Såfremt der forekommer overdosering, skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet, og der skal gives støttende standardbehandling efter behov.

Op til 30% af emtricitabindosen kan fjernes ved hæmodialyse. Det vides ikke, om emtricitabin kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Nukleosid og nukleotid reverse transkriptasehæmmere, ATC-kode: J05AF09

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Emtricitabin er en syntetisk nukleosidanalogue af cytidin med aktivitet, som er specifik mod hiv 1, hiv 2 og HBV.

Emtricitabin phosphoryleres af celleenzymet til at danne emtricitabin 5'-triphosphat, som kompetitivt hæmmer hiv 1 reverse transkriptase, som resulterer i dna-kædeterminering. Emtricitabin er en svag hæmmer af mammalian dna-polymerase α , β og ϵ og mitokondriel dna-polymerase γ .

Emtricitabin udviste ikke cytotoxicitet over for mononukleære celler i perifert blod (PBMC'er), etablerede lymfocyt- og monocyt-makrofagcellelinier eller knoglemarvsstamceller *in vitro*. Der var ingen tegn på toksicitet over for mitokondrier *in vitro* eller *in vivo*.

Antiviral aktivitet in vitro: Den koncentration af emtricitabin, som er nødvendig for 50% hæmning (IC_{50}) af laboratoriemæssige og kliniske isolater af hiv 1, lå inden for området 0,0013-0,5 $\mu\text{mol/l}$. I kombinationsstudier af emtricitabin med proteasehæmmere (PI'er), nukleosid, nukleotid og non-nukleosid analoghæmmere af hiv-reverse transkriptase, desuden observeredes virkninger fra additiv til synergetisk. De fleste af disse kombinationer er ikke blevet undersøgt hos mennesker.

Ved afprøvning for aktivitet mod laboratoriestammer af HBV lå emtricitabins IC_{50} -værdi inden for området 0,01-0,04 $\mu\text{mol/l}$.

Resistens: hiv 1 resistens over for emtricitabin udvikles som følge af ændringer ved codon 184, som bevirker, at methioninen omdannes til en valin (en intermediær isoleucin er også blevet observeret) af

hiv-reverse transkriptase. Denne hiv 1 mutation blev observeret *in vitro* og hos hiv 1 inficerede patienter.

Emtricitabin-resistente virus var krydsresistente over for lamivudin, men beholdt følsomhed over for andre nukleosid reverse transkriptasehæmmere (*Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, NRTIs*) (zidovudin, stavudin, tenofovir, abacavir og didanosin), alle non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere (*Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, NNRTIs*) og alle PI'er. Virus, som var resistente over for zidovudin, didanosin og NNRTIs, beholdt deres følsomhed over for emtricitabin ($IC_{50} = 0,002 \mu\text{mol/l} - 0,08 \mu\text{mol/l}$).

Klinisk virkning og sikkerhed

Emtricitabin i kombination med andre antiretrovirale midler, herunder nukleosidanaloger, non-nukleosidanaloger og PI'er har vist sig at være effektive ved behandlingen af hiv-infektion hos behandlingsnaive patienter og behandlingserfarne patienter med stabil, virologisk kontrol. Der er ingen erfaring med anvendelsen af emtricitabin hos patienter, hvis nuværende regime har været uden virkning eller hvor flere regimer har været uden virkning.

Hos antiretroviral-behandlingsnaive voksne var emtricitabin signifikant bedre end stavudin, når begge lægemidler blev taget i kombination med didanosin og efavirenz gennem 48 ugers behandling. Fenotypeanalyse viste ingen signifikante ændringer i emtricitabindisposition, medmindre der var udviklet M184V/I mutation.

Hos virologisk stabile, behandlingserfarne voksne viste det sig, at emtricitabin, i kombination med en NRTI (enten stavudin eller zidovudin) og proteasehæmmer (PI) eller en NNRTI ikke var mindre effektiv end lamivudin med hensyn til procentdelen af responderende (< 400 kopier/ml) i 48 uger (77% emtricitabin, 82% lamivudin). Endvidere i et andet forsøg blev behandlingserfarne voksne på et stabilt PI-baseret, højt aktivt, antiretroviralt behandlingsregime (HAART) randomiseret til et regime med én daglig dosis af emtricitabin eller til at fortsætte med deres PI-HAART regime. Efter 48 ugers behandling viste regimet med emtricitabin en tilsvarende procentdel af patienter med hiv-rna < 400 kopier/ml (94% emtricitabin *versus* 92%) og en større procentdel af patienter med hiv-rna < 50 kopier/ml (95% emtricitabin *versus* 87%) sammenlignet med de patienter, som fortsatte med deres PI-HAART regime.

Pædiatrisk population

Hos børn, der var over 4 måneder gamle, opnåede eller opretholdt størstedelen af patienterne komplet suppression af plasma hiv 1-rna igennem 48 uger (89% opnåede ≤ 400 kopier/ml og 77% opnåede ≤ 50 kopier/ml).

Der er ingen klinisk erfaring med anvendelsen af emtricitabin hos børn under 4 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration absorberes emtricitabin hurtigt og omfattende, hvor peak-plasmakoncentrationer opnås 1-2 timer efter dosering. Hos 20 hiv-inficerede forsøgspersoner, som fik 200 mg emtricitabin daglig som hårde kapsler, var de maksimale *steady-state* emtricitabinkoncentrationer (C_{max}) i plasma, de minimale koncentrationer (C_{min}) og området under plasmakoncentrationens tidsskurve over et 24-timers doseringsinterval (AUC) henholdsvis $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$, $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ og $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$. De minimale *steady-state* plasmakoncentrationer nåede niveauer, som var ca. 4 gange så høje som *in vitro* IC_{90} værdierne for anti-hiv-aktivitet.

Den absolutte biotilgængelighed af emtricitabin fra Emtriva 200 mg hårde kapsler blev vurderet til at være 93%, og den absolutte biotilgængelighed fra Emtriva 10 mg/ml oral opløsning blev vurderet til at være 75%.

I en pilotstudier med børn og en definitiv bioækvivalensstudier med voksne viste Emtriva 10 mg/ml oral opløsning sig at have ca. 80% af biotilgængeligheden af Emtriva 200 mg hårde kapsler. Årsagen til denne forskel er ukendt. På grund af denne forskel i biotilgængeligheden bør 240 mg emtricitabin administreret som den orale opløsning give samme plasmaniveauer som dem, der observeredes efter administration af én 200 mg emtricitabin hård kapsel. Derfor kan børn, som vejer mindst 33 kg, enten tage én 200 mg hård kapsel daglig eller den orale opløsning op til en maksimal dosis af 240 mg (24 ml), en gang daglig.

Indtagelse af Emtriva 200 mg hårde kapsler sammen med et måltid med højt fedtindhold eller indtagelse af Emtriva 10 mg/ml oral opløsning sammen med et måltid med lavt eller højt fedtindhold påvirkede ikke emtricitabins systemiske eksponering ($AUC_{0-\infty}$); derfor kan Emtriva 200 mg hårde kapsler og Emtriva 10 mg/ml oral opløsning indtages med eller uden mad.

Fordeling

In vitro binding af emtricitabin til humane plasmaproteiner var < 4% og uafhængig af koncentrationen over området på 0,02-200 µg/ml. Det gennemsnitlige plasma- til blodkoncentrationsforhold var ca. 1,0, og det gennemsnitlige sperma- til plasmakoncentrationsforhold var ca. 4,0.

Det tilsyneladende fordelingsvolumen efter intravenøs administration af emtricitabin var $1,4 \pm 0,3$ l/kg, hvilket indikerer, at emtricitabin fordeles i stort omfang i hele legemet til både intracellulære og ekstracellulære væskerum.

Biotransformation

Emtricitabins metabolisme er begrænset. Emtricitabins biotransformation omfatter oxidation af thiolandelen til at danne 3'-sulfoxid-diastereomere (ca. 9% af dosen) og forbindelse med glukuronsyre til at danne 2'-O-glukuronid (ca. 4% af dosen).

Emtricitabin hæmmede ikke *in vitro* lægemiddelmetabolisme medieret af følgende humane CYP450-isoenzymmer: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4.

Endvidere hæmmede emtricitabin ikke uridin-5'-diphosphoglukuronyl-transferase, det enzym, som er ansvarlig for glukuronidation.

Elimination

Emtricitabin udskilles primært gennem nyrene med komplet genfinding af dosis opnået i urinen (ca. 86%) og fæces (ca. 14%). 13% af emtricitabindosen blev genfundet i urinen som tre metabolitter. Emtricitabins systemiske clearance var i gennemsnit 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). Efter oral administration er eliminationshalveringstiden af emtricitabin ca. 10 timer.

Linearitet/non-linearitet

Emtricitabins farmakokinetik er proportional med dosen over dosisområdet 25-200 mg efter en eller flere administrationer.

Intracellulær farmakokinetik: I en klinisk studier var emtricitabin-triphosphats intracellulære halveringstid i PMBC'er 39 timer. Intracellulære triphosphatniveauer steg med dosen, men nåede et fast, højt niveau ved doser på 200 mg eller derover.

Voksne med nyreinsufficiens

Farmakokinetiske parametre blev bestemt efter administration af en enkelt dosis af 200 mg emtricitabin hårde kapsler til 30 ikke-hiv-inficerede forsøgspersoner med forskellige grader af nyreinsufficiens. Forsøgspersoner blev grupperet i henhold til kreatininclearance ved baselinie (> 80 ml/min som normal nyrefunktion; 50-80 ml/min som mildt nedsat nyrefunktion; 30-49 ml/min som moderat nedsat nyrefunktion; < 30 ml/min som svært nedsat nyrefunktion; < 15 ml/min som svigt af nyrefunktion med behov for hæmodialyse).

Den systemiske emtricitabineksponering (gennemsnit \pm standardafvigelsen) steg fra $11,8 \pm 2,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion til $19,9 \pm 1,1$, $25,0 \pm 5,7$ og $34,0 \pm 2,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ hos patienter med henholdsvis mildt, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med ESRD med behov for hæmodialyse, blev ca. 30% af emtricitabindosen genfundet i dialysat over en 3-timers dialyseperiode, som var blevet startet inden for 1,5 time efter emtricitabindosering (blodgennemstrømningshastighed på 400 ml/min og dialysatgennemstrømningshastighed på ca. 600 ml/min).

Leverinsufficiens

Emtricitabins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos ikke-HBV-inficerede forsøgspersoner med forskellige grader af leverinsufficiens. Generelt lignede emtricitabins farmakokinetik hos HBV-inficerede forsøgspersoner den hos raske forsøgspersoner og hos hiv-inficerede forsøgspersoner.

Alder

Der foreligger ikke farmakokinetiske data vedrørende ældre (over 65 år).

Køn

Selv om det gennemsnitlige C_{max} og C_{min} var ca. 20% højere og det gennemsnitlige AUC var 16% højere hos kvinder i sammenligning med mænd, regnedes denne forskel ikke for at være klinisk signifikant.

Etnisk oprindelse

Der er ikke blevet identificeret klinisk vigtige farmakokinetiske forskelle på grund af etnicitet.

Pædiatrisk population

Generelt er emtricitabins farmakokinetik hos børn og unge (fra 4 måneder til 18 år) som hos voksne.

Det gennemsnitlige AUC hos 77 børn og unge, som fik 6 mg/kg emtricitabin en gang daglig som oral opløsning eller 200 mg emtricitabin som hårde kapsler en gang daglig, kunne sammenlignes med det gennemsnitlige AUC på $10,0$ $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ hos 20 voksne, som fik 200 mg hårde kapsler en gang daglig.

I en åben, ikke-komparativ studier blev der indsamlet farmakokinetiske data fra 20 nyfødte med hiv-inficerede mødre. De nyfødte fik to 4 dages behandlinger med emtricitabin oral opløsning mellem deres første leveuge og 3 måneders alderen med en dosis på 3 mg/kg én gang dagligt. Denne dosis er det halve af den dosis, der er godkendt til børn på 4 måneder og ældre (6 mg/kg). Den tilsyneladende totale clearance ved *steady-state* (CL/F) steg med alderen i løbet af 3-månedersperioden med et tilsvarende fald i AUC. Emtricitabins eksponering i plasma (AUC) hos børn på op til 3 måneder, der fik behandling med 3 mg/kg emtricitabin én gang dagligt, var på det samme niveau som det, der blev observeret ved brug af 6 mg/kg daglig dosis hos hiv-inficerede voksne og børn, der var 4 måneder og ældre.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data for emtricitabin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Sukkervataroma
Dinatriumedetat
Saltsyre
Methylparahydroxybenzoat (E218)
Propylenglycol
Propylparahydroxybenzoat (E216)
Natriumhydroxid
Monobasisk natriumphosphathydrat
Sunset yellow FCF (E110)
Renset vand
Xylitol (E967)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter første åbning: 45 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Efter åbning: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gulbrun flaske af polyethylenterephthalat (PET) med børnesikret lukke. Pakningen indeholder også et 30 ml målebæger af polypropylen med 1,0 ml gradinddelinger. Flasken indeholder 170 ml oral opløsning.

6.6 Regler for bortskaffelse

Patienter skal oplyses om, at al opløsning, der er tilbage i flasken 45 dage efter åbningen, bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer eller leveres tilbage til apoteket.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/261/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. oktober 2003

Dato for seneste fornyelse: 22. september 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indehaveren af denne markedsføringstilladelse skal underrette den Europæiske Kommission om markedsføringsplanerne for det lægemiddel, der er godkendt ved denne beslutning.

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ BEHOLDER OG ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emtriva 200 mg hårde kapsler
emtricitabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 200 mg emtricitabin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/261/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Emtriva [kun på den ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ BLISTERÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emtriva 200 mg hårde kapsler
emtricitabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 200 mg emtricitabin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/261/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Emtriva [kun på den ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emtriva 200 mg hårde kapsler
emtricitabin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ FLASKE OG ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Emtriva 10 mg/ml oral opløsning
emtricitabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 10 mg emtricitabin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder E110, E216, E218, natrium og propylenglycol, se indlægssedlen for at få yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

170 ml oral opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter åbning: Opløsningen skal anvendes inden 45 dage. Det anbefales at skrive datoen for fjernelsen fra køleskabet på emballagen.

Åbnet:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Efter åbning: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/261/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Emtriva [kun på den ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Emtriva 200 mg hårde kapsler emtricitabin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Emtriva til Dem personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegssedler.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Emtriva
3. Sådan skal De tage Emtriva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Emtriva anvendes til behandling af human immundefekt virus (hiv) hos voksne og børn på 4 måneder og derover. Emtriva 200 mg hårde kapsler er **kun egnede til patienter, som vejer mindst 33 kg**. Emtriva kan fås som oral opløsning til patienter, der har problemer med at synke Emtriva hårde kapsler.

Emtriva indeholder det aktive stof *emtricitabin*. Dette aktive stof er en form for *antiretroviralt* lægemiddel, som anvendes til behandling af hiv-infektion. Emtricitabin hører til en gruppe af lægemidler, der kaldes *nukleosid reverse transkriptase-hæmmere* (NRTI). De virker ved at gribe ind i den normale måde, som et enzym (reverse transkriptase) arbejder på, og som er nødvendigt for at virus kan reproducere sig selv. Emtriva kan sænke mængden af hiv i blodet (virusmængden). Det kan også bidrage til at øge antallet af de T-celler, der kaldes CD4-celler. Emtriva bør altid kombineres med andre lægemidler til at behandle hiv-infektion.

Denne form for lægemidler helbreder ikke hiv-infektionen. Mens De tager Emtriva, kan De stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme forbundet med hiv-infektionen.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Emtriva

Tag ikke Emtriva

- **Hvis De er allergisk** over for emtricitabin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Emtriva (angivet i punkt 6).

→ Hvis dette gælder for Dem, skal De omgående fortælle Deres læge det.

Advarsler og forsigtighedsregler

- **Fortæl Deres læge det, hvis De tidligere har haft nyresygdomme**, eller hvis undersøgelser har vist, at De har nyreproblemer. Før De påbegynder behandlingen, kan Deres læge tage blodprøver for at bedømme nyrefunktionen og råder Dem måske til at tage kapslerne mindre hyppigt eller ordinerer Emtriva oral opløsning til Dem. Deres læge kan også tage blodprøver under behandlingen for at overvåge Deres nyrer.
- **Tal med Deres læge, hvis De er over 65 år.** Emtriva er ikke undersøgt hos patienter over 65 år. Hvis De er over 65 år og får ordineret Emtriva, vil Deres læge overvåge Dem nøje.
- **Tal med Deres læge, hvis De tidligere har haft en leversygdom, herunder gulsot (hepatitis).** Patienter med leversygdom, inklusive kronisk hepatitis B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har en forhøjet risiko for alvorlige og potentielt livstruende bivirkninger i leveren. Hvis De har en hepatitis B-infektion, vil Deres læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for Dem. Hvis De tidligere har haft en leversygdom eller en kronisk hepatitis B-infektion, vil Deres læge muligvis tage blodprøver for nøje at overvåge leverfunktionen.
- **Vær opmærksom på infektioner.** Hvis De har en fremskreden hiv-sygdom (aids) og en anden infektion, kan De udvikle en betændelse eller opleve en forværring af symptomerne på infektionen, når De begynder på behandlingen med Emtriva. Dette kan være tegn på, at kroppens forbedrede immunforsvar bekæmper infektionen. Hvis De bemærker tegn på betændelse eller infektion i den første tid efter, De har påbegyndt behandlingen med Emtriva, **skal De omgående fortælle Deres læge det.**

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter De er begyndt at tage lægemidler til behandling af Deres hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, De er påbegyndt behandling. De skal straks informere Deres læge for at få den nødvendige behandling, hvis De bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

- **Knogleproblemer.** Nogle af de patienter, der får flere slags antiretrovirale lægemidler på samme tid, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Varigheden af den samtidige behandling med flere slags antiretrovirale lægemidler, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt overvægt (højt Body Mass Index (BMI)). Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis De bemærker et eller flere af disse symptomer, bør De fortælle det til Deres læge.

Børn og unge

Giv ikke Emtriva til børn under 4 måneder.

Brug af andre lægemidler sammen med Emtriva

De må ikke tage Emtriva, hvis De allerede tager andre lægemidler, som indeholder emtricitabin eller lamivudin, som også anvendes til at behandle hiv-infektion, medmindre Deres læge foreskriver dette.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte Deres læge.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

Hvis De har taget Emtriva under Deres graviditet, kan Deres læge bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv bivirkningerne.

De må ikke amme, hvis De tager Emtriva, fordi det aktive stof i dette lægemiddel udskilles i mælken hos mennesker.

Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis De ammer eller påtænker at amme, **bør De drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Emtriva kan forårsage svimmelhed. **Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle**, og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis De bliver svimmel, når De tager Emtriva.

3. Sådan skal De tage Emtriva

- **Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning.** Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er:

- **Voksne: Én 200 mg hård kapsel dagligt med eller uden mad.** De hårde kapsler skal synkes med et glas vand.
- **Børn og unge under 18 år**, som vejer mindst 33 kg og som kan synke hårde kapsler: Én 200 mg hård kapsel dagligt med eller uden mad.

Til børn over 4 måneder og patienter, som ikke kan synke hårde kapsler og til patienter med nyreproblemer, kan Emtriva fås i flydende form (en oral opløsning). Hvis De har problemer med at synke kapslerne, skal De sige det til Deres læge.

- **Tag altid den dosis, Deres læge har anbefalet** for at sikre, at lægemidlet er fuldt ud effektivt og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. De må ikke ændre Deres dosis, medmindre De får besked på det af Deres læge.
- **Hvis De har problemer med Deres nyrer**, kan Deres læge råde Dem til at tage Emtriva mindre hyppigt.
- **Deres læge vil ordinere Emtriva i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.** De bedes venligst læse indlægssedlerne til de andre slags antiretrovirale lægemidler som vejledning i at indtage lægemidlet korrekt.

Hvis De har taget for meget Emtriva

Hvis De ved et uheld tager for mange Emtriva hårde kapsler, skal De kontakte lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag æsken med, så De let kan vise, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Emtriva

Det er vigtigt, at De husker at tage hver dosis af Emtriva.

Hvis De – inden for 12 timer efter, dosis normalt tages – kommer i tanker om, at De har glemt at tage en dosis, skal De tage den så hurtigt som muligt og derefter tage den næste dosis på det normale tidspunkt.

Hvis det næsten er tid til (der er mindre end 12 timer til) næste dosis, skal De ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis på det normale tidspunkt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte hårde kapsel.

Hvis De kaster op

Hvis det er mindre end en time siden, De har taget Emtriva, skal De tage en ny kapsel. De behøver ikke tage en ny kapsel, hvis De kaster op mere end en time efter, De har taget Emtriva.

Hvis De holder op med at tage Emtriva

- **Hold ikke op med at tage Emtriva uden at tale med Deres læge.** At ophøre med behandlingen med Emtriva kan resultere i nedsat virkning af den kur mod hiv, som Deres læge har anbefalet. Tal med Deres læge, før De ophører med behandlingen, især hvis De oplever bivirkninger eller har en anden sygdom. Kontakt Deres læge, før De igen begynder at tage Emtriva kapslerne.
- **Hvis De har både hiv-infektion og hepatitis B**, er det særlig vigtigt ikke at ophøre med behandlingen med Emtriva uden først at tale med Deres læge. Nogle patienter har fået taget blodprøver eller har symptomer, som viser, at deres hepatitis er forværret efter ophør med behandlingen med Emtriva. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose bør behandlingen ikke ophøre, da det hos nogle patienter kan medføre forværring af hepatitis.

Bemærk De nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, skal De omgående oplyse Deres læge herom, især hvis det drejer sig om symptomer, som De normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glucose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-lægemidlet. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl Deres læge det, hvis De får en eller flere af følgende bivirkninger:

Hyppigste bivirkninger

Følgende bivirkninger er **meget almindelige** (de kan opstå hos flere end 10 ud af 100 patienter):

- hovedpine, diarré, kvalme
- muskelsmerter og -svaghed (hvis kreatinkinaseindholdet i blodet er forøget)

Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er **almindelige** (de kan opstå hos op til 10 ud af 100 patienter):

- svimmelhed, svaghedsfølelse, søvnløshed, unormale drømme
- opkastning, problemer med fordøjelsen, som resulterer i ubehag efter måltider, mavesmerter
- udslæt (herunder røde pletter og skjolder undertiden med blærer eller hævelse af huden), som kan være allergiske reaktioner, kløe, ændringer i hudfarven, herunder pletvis mørkfarvning af huden
- smerter

Prøver kan også vise:

- lavt antal af hvide blodlegemer (et fald i antallet af hvide blodlegemer kan gøre Dem mere modtagelig for infektion)
- forhøjet mængde af fedtsyrer (triglycerider), galde eller sukker i blodet
- problemer med lever og bugspytkirtel

Følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (de kan opstå hos op til 1 ud af 100 patienter):

- lavt antal af røde blodlegemer (anæmi)
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg

Andre bivirkninger

Hos børn, som fik emtricitabin, optrådte der desuden **ændringer i hudfarven**, herunder pletvis mørkfarvning af huden, meget almindeligt og **anæmi** (lavt antal af røde blodlegemer) almindeligt. Hvis produktionen af røde blodlegemer er nedsat, kan barnet få symptomer som træthed og åndenød.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen, blisterpakningen og kartonen efter „EXP“. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Emtriva indeholder:

- **Aktivt stof:** *emtricitabin*. Hver hård kapsel Emtriva indeholder 200 mg emtricitabin.

- **Øvrige indholdsstoffer:**

Kapslen indeholder: mikrokrystallinsk cellulose (E460), crospovidon, magnesiumstearat (E572), povidon (E1201)

Kapslens skal: gelatine, indigotin (E132), titandioxid (E171)

Trykfarven indeholder: sort jernoxid (E172), shellac (E904)

Udseende og pakningsstørrelser

Emtriva hårde kapsler har en hvid, uigennemsigtig hoveddel med en lyseblå, uigennemsigtig hætte. Hver kapsel er påtrykt „200 mg“ på hættens og „GILEAD“ og [Gilead logo] på hoveddelen med sort farve. Emtriva fås i beholdere eller blisterpakninger, som indeholder 30 kapsler.

Emtriva kan også fås som oral opløsning til anvendelse hos børn på 4 måneder og derover, patienter, som har problemer med at synke, og patienter med nyreproblemer. Der findes en særskilt indlægsseddel til Emtriva 10 mg/ml oral opløsning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Emtriva 10 mg/ml oral opløsning emtricitabin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Emtriva til Dem personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegssedler.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Emtriva
3. Sådan skal De tage Emtriva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Emtriva anvendes til behandling af human immundefekt virus (hiv) hos voksne og børn på 4 måneder og derover. Emtriva oral opløsning er specielt egnet til patienter, som har problemer med at synke Emtriva hårde kapsler.

Emtriva indeholder det aktive stof *emtricitabin*. Dette aktive stof er en form for *antiretroviralt* lægemiddel, som anvendes til behandling af hiv-infektion. Emtricitabin hører til en gruppe af lægemidler, der kaldes *nukleosid reverse transkriptase-hæmmere* (NRTI). De virker ved at gribe ind i den normale måde, som et enzym (reverse transkriptase) arbejder på, og som er nødvendigt for at virus kan reproducere sig selv. Emtriva kan sænke mængden af hiv i blodet (virusmængden). Det kan også bidrage til at øge antallet af de T-celler, der kaldes CD4-celler. Emtriva bør altid kombineres med andre lægemidler til at behandle hiv-infektion.

Denne form for lægemiddel helbreder ikke hiv-infektionen. Mens De tager Emtriva, kan De stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme forbundet med hiv-infektionen.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Emtriva

Tag ikke Emtriva

- **Hvis De er allergisk** over for emtricitabin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Emtriva (angivet i punkt 6).

→ **Hvis dette gælder for Dem, skal De omgående fortælle Deres læge det.**

Advarsler og forsigtighedsregler

- **Fortæl Deres læge det, hvis De tidligere har haft nyresygdomme,** eller hvis undersøgelser har vist, at De har nyreproblemer. Før De påbegynder behandlingen, kan Deres læge tage

blodprøver for at bedømme nyrefunktionen og råder Dem måske til at tage en reduceret dosis af den orale opløsning eller ordinerer Emtriva hårde kapsler til Dem. Deres læge kan også tage blodprøver under behandlingen for at overvåge Deres nyrer.

- **Tal med Deres læge, hvis De er over 65 år.** Emtriva er ikke undersøgt hos patienter over 65 år. Hvis De er over 65 år og får ordineret Emtriva, vil Deres læge overvåge Dem nøje.
- **Tal med Deres læge, hvis De tidligere har haft en leversygdom, herunder gulsot (hepatitis).** Patienter med leversygdom, inklusive kronisk hepatitis B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har en forhøjet risiko for alvorlige og potentielt livstruende bivirkninger i leveren. Hvis De har en hepatitis B-infektion, vil Deres læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for Dem. Hvis De tidligere har haft en leversygdom eller en kronisk hepatitis B-infektion, vil Deres læge muligvis tage blodprøver for nøje at overvåge leverfunktionen.
- **Vær opmærksom på infektioner.** Hvis De har en fremskreden hiv-sygdom (aids) og en anden infektion, kan De udvikle en betændelse eller opleve en forværring af symptomerne på infektionen, når De begynder på behandlingen med Emtriva. Dette kan være tegn på, at kroppens forbedrede immunforsvar bekæmper infektionen. Hvis De bemærker tegn på betændelse eller infektion i den første tid efter, De har påbegyndt behandlingen med Emtriva, **skal De omgående fortælle Deres læge det.**

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter De er begyndt at tage lægemidlet til behandling af Deres hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, De er påbegyndt behandling. De skal straks informere Deres læge for at få den nødvendige behandling, hvis De bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

- **Knogleproblemer.** Nogle af de patienter, der får flere slags antiretrovirale lægemidler på samme tid, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Varigheden af den samtidige behandling med flere slags antiretrovirale lægemidler, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt overvægt (højt Body Mass Index (BMI)). Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis De bemærker et eller flere af disse symptomer, bør De fortælle det til Deres læge.

Børn og unge

Giv ikke Emtriva til børn under 4 måneder.

Brug af andre lægemidler sammen med Emtriva

De bør ikke tage Emtriva, hvis De allerede tager andre lægemidler som indeholder emtricitabin eller lamivudin, som også anvendes til at behandle hiv-infektion, med mindre Deres læge foreskriver dette.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte Deres læge.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

Hvis De har taget Emtriva under Deres graviditet, kan Deres læge bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mor har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejer fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen for at få bivirkninger.

De må ikke amme, hvis De tager Emtriva, fordi det aktive stof i dette lægemiddel udskilles i mælken hos mennesker.

Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis De ammer eller påtænker at amme, **bør De drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Emtriva kan forårsage svimmelhed. **Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle**, og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis De bliver svimmel, når De tager Emtriva.

Emtriva oral opløsning indeholder:

Sunset yellow FCF (E110) kan give allergiske reaktioner. Methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216) kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen). Dette lægemiddel indeholder 38 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. 24 ml-dosis. Dette svarer til 1,8 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Dette lægemiddel indeholder også 480 mg propylenglycol pr. 24 ml (maksimal enkeltdosis), svarende til højst 12 mg/kg/dag.

3. Sådan skal De tage Emtriva

- **Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning.** Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er:

- **Voksne:** Deres læge vil oplyse Dem om den korrekte mængde af Emtriva oral opløsning, som skal tages. Emtriva oral opløsning kan tages med eller uden mad.
- **Børn og unge, som vejer 40 kg eller derunder:** Emtriva 10 mg/ml oral opløsning doseres i henhold til legemsvægt. Eksempler på legemsvægt og de tilsvarende doser og mængder af den orale opløsning, som skal tages dagligt, er anført i nedenstående skema:

Legemsvægt (kg)	Dagligt	
	Emtricitabin-dosis (mg)	Hvilken mængde 10 mg/ml oral opløsning skal tages (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

Sørg for, at De forstår, hvordan De skal måle og give den rigtige mængde af oral opløsning i henhold til vægten af den person, som skal behandles. Brug målebægeret i æsken til at afmåle den korrekte dosis. Bægeret har streger, der angiver hver 1 ml opløsning.

Hvis De ikke er sikker på, hvor meget Emtriva De skal give, skal De spørge Deres læge eller apotek.

- **Tag altid den dosis, Deres læge har anbefalet** for at sikre, at lægemidlet er fuldt ud effektivt og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. De må ikke ændre Deres dosis, medmindre De får besked på det af Deres læge.
- **Hvis De har problemer med Deres nyrer**, kan Deres læge råde Dem til at tage Emtriva mindre hyppigt.
- **Deres læge vil ordinere Emtriva i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.** De bedes venligst læse indlægssedlerne til de andre slags antiretrovirale lægemidler som vejledning i at indtage lægemidlet korrekt.

Emtriva kan også fås som hårde kapsler. Disse er kun egnede til patienter, som vejer mindst 33 kg og kan synke hårde kapsler. Blodniveauerne, som opnås efter at have taget én Emtriva 200 mg hård kapsel, svarer til dem, som opnås efter at have taget 24 ml af den orale opløsning. Hvis De gerne vil skifte fra at tage Emtriva oral opløsning til Emtriva hårde kapsler, bedes De tale med Deres læge.

Hvis De har taget for meget Emtriva

Hvis De ved et uheld tager for meget Emtriva som oral opløsning, skal De kontakte lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag flasken med den orale opløsning med, så De let kan vise, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Emtriva

Det er vigtigt, at De husker at tage hver dosis af Emtriva.

Hvis De – inden for 12 timer efter, dosis normalt tages – kommer i tanker om, at De har glemt at tage en dosis, skal De tage den så hurtigt som muligt og derefter tage den næste dosis på det normale tidspunkt.

Hvis det næsten er tid til (der er mindre end 12 timer til) næste dosis, skal De ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis på det normale tidspunkt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De kaster op

Hvis det er mindre end en time siden, De har taget Emtriva, tages dosis en gang til. De behøver ikke tage en ny dosis, hvis De kaster op mere end en time efter, De har taget Emtriva.

Hvis De holder op med at tage Emtriva

- **Hold ikke op med at tage Emtriva uden at tale med Deres læge.** At ophøre med behandlingen med Emtriva kan resultere i nedsat virkning af den kur mod hiv, som Deres læge har anbefalet. Tal med Deres læge, før De ophører med behandlingen, især hvis De oplever bivirkninger eller har en anden sygdom. Kontakt Deres læge, før De igen begynder at tage Emtriva oral opløsning.
- **Hvis De har både hiv-infektion og hepatitis B**, er det særlig vigtigt ikke at ophøre med behandlingen med Emtriva uden først at tale med Deres læge. Nogle patienter har fået taget blodprøver eller har symptomer, som viser, at deres hepatitis er forværret efter ophør med behandlingen med Emtriva. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose bør behandlingen ikke ophøre, da det hos nogle patienter kan medføre forværring af hepatitis.

Bemærk De nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, skal De omgående oplyse Deres læge herom, især hvis det drejer sig om symptomer, som De normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glucose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-lægemidlet. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl Deres læge det, hvis De får en eller flere af følgende bivirkninger:

Hyppigste bivirkninger

Følgende bivirkninger er **meget almindelige** (de kan opstå hos flere end 10 ud af 100 patienter):

- hovedpine, diarré, kvalme
- muskelsmerter og -svaghed (hvis kreatinkinaseindholdet i blodet er forøget)

Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er **almindelige** (de kan opstå hos op til 10 ud af 100 patienter):

- svimmelhed, svaghedsfølelse, søvnløshed, unormale drømme
- opkastning, problemer med fordøjelsen, som resulterer i ubehag efter måltider, mavesmerter
- udslæt (herunder røde pletter og skjolder undertiden med blærer eller hævelse af huden), som kan være allergiske reaktioner, kløe, ændringer i hudfarven, herunder pletvis mørkfarvning af huden
- smerter

Prøver kan også vise:

- lavt antal af hvide blodlegemer (et fald i antallet af hvide blodlegemer kan gøre Dem mere modtagelig for infektion)
- forhøjet mængde af fedtsyrer (triglycerider), galde eller sukker i blodet
- problemer med lever og bugspytkirtel

Følgende bivirkninger er **ikke almindelige** (de kan opstå hos op til 1 ud af 100 patienter):

- lavt antal af røde blodlegemer (anæmi)
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg

Andre bivirkninger

Hos børn, som fik emtricitabin, optrådte der desuden **ændringer i hudfarven**, herunder pletvis mørkfarvning af huden, meget almindeligt og **anæmi** (lavt antal af røde blodlegemer) almindeligt. Hvis produktionen af røde blodlegemer er nedsat, kan barnet få symptomer som træthed og åndenød.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken og kartonen efter „EXP“. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) indtil åbning.

Efter at flasken er åbnet, må opløsningen ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Flaskens indhold skal anvendes inden 45 dage efter åbning. Det anbefales at skrive den dato på emballagen, hvor flasken tages ud af køleskabet.

Hvis der stadig er en del af opløsningen tilbage i flasken efter 45 dage bør den destrueres i henhold til lokale retningslinjer eller leveres tilbage til apoteket.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Emtriva indeholder:

- **Aktivt stof:** *emtricitabin*. Hver ml af Emtriva oral opløsning indeholder 10 mg emtricitabin (10 mg/ml).
- **Øvrige indholdsstoffer:** sukkervataroma, dinatriumedetat, saltsyre, methylparahydroxybenzoat (E218), propylenglycol, propylparahydroxybenzoat (E216), natriumhydroxid, monobasisk natriumphosphat, sunset yellow FCF (E110), rensed vand, xylitol (E967).

Udseende og pakningsstørrelser

Emtriva oral opløsning er en klar, orange til mørkeorange opløsning, som fås i flasker, der indeholder 170 ml, med et målebæger.

Emtriva kan også fås som hårde kapsler. Disse er kun egnede til patienter, som vejer mindst 33 kg og kan synke hårde kapsler. Der findes en særskilt indlægsseddel til Emtriva 200 mg hårde kapsler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.