

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Emtriva 200 mg harde kapsler

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver harde kapsel inneholder 200 mg emtricitabin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Kapsel, hard.

Hver kapsel har en hvit, ugjennomsiktig hoveddel med en lyseblå, ugjennomsiktig hette, med målene 19,4 mm x 6,9 mm. Hver kapsel er påtrykt "200 mg" på hetten og "GILEAD" og [Gileads logo] på hoveddelen med svart trykkfarge.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon**

Emtriva er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler for behandling av humant immunsviktvirus 1 (hiv-1)-infiserte voksne og barn 4 måneder eller eldre.

Denne indikasjonen er basert på studier av behandlingsnaive pasienter og behandlingserfarne pasienter med stabil virologisk kontroll. Det foreligger ikke erfaringer fra bruk av Emtriva hos pasienter der det aktuelle behandlingsregimet er mislykket eller der flere behandlingsregimer har vært mislykket (se pkt. 5.1).

Når det skal fastsettes et nytt behandlingsregime for pasienter der et antiretroviralt behandlingsregime har vært mislykket, bør en foreta en grundig vurdering av mutasjonsmønstrene forbundet med forskjellige legemidler og behandlingshistorien til den enkelte pasienten. Resistenstesting kan være hensiktsmessig, hvis det er mulig.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Terapi bør iverksettes av lege med erfaring fra behandling av hiv-infeksjon.

#### Dosering

Emtriva 200 mg harde kapsler kan tas samtidig med eller utenom mat.

*Voksne:* Anbefalt dose av Emtriva er én 200 mg hard kapsel tatt oralt én gang per dag.

Dersom en pasient glemmer en dose med Emtriva og det er mindre enn 12 timer etter tidspunktet den normalt tas, skal pasienten ta Emtriva med eller utenom mat så snart som mulig og fortsette med den normale doseringsplanen. Dersom en pasient glemmer en dose med Emtriva og det har gått mer enn 12 timer og det snart er tid for neste dose, skal pasienten ikke ta den glemte dosen og bare fortsette med den vanlige doseringsplanen.

Dersom pasienten kaster opp innen 1 time etter at Emtriva er tatt skal en ny dose tas. Dersom pasienten kaster opp mer enn 1 time etter at Emtriva er tatt er det ikke nødvendig å ta en ny dose.

### Spesielle populasjoner

**Eldre:** Ingen data er tilgjengelig angående sikkerhet og effekt for pasienter over 65 år. En behøver imidlertid ikke å justere den anbefalte daglige dosen for voksne med mindre det finnes indikasjon på nyreinsuffisiens.

**Nyreinsuffisiens:** Emtricitabin elimineres ved utskilling i nyrene, og eksponeringen for emtricitabin øker betydelig hos pasienter med nyreinsuffisiens (se pkt. 5.2). Det er nødvendig å justere dosen eller doseringsintervallet hos alle pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 4.4).

Tabell 1 under viser retningslinjer for justering av doseintervallene for 200 mg harde kapsler i forhold til graden av nyreinsuffisiens. Sikkerhet og effekt til disse justeringene av doseintervallene til hver 72. eller 96. time hos pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min er ikke vurdert klinisk. Derfor bør den kliniske responsen på behandlingen og nyrefunksjonen overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pasienter med nyreinsuffisiens kan også bli behandlet med Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning for å gi en redusert daglig dose av emtricitabin. Se preparatomtalen for Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning.

**Tabell 1: Retningslinjer for doseintervaller for 200 mg harde kapsler justert i forhold til kreatininclearance**

|                                                        | Kreatininclearance (ml/min)         |                                     |                                                             |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                        | ≥ 30                                | 15-29                               | < 15 (alvorlig nyresvikt som krever periodisk hemodialyse)* |
| <b>Anbefalt doseintervall for 200 mg harde kapsler</b> | En 200 mg hard kapsel hver 24. time | En 200 mg hard kapsel hver 72. time | En 200 mg hard kapsel hver 96. time                         |

\* Går ut fra en hemodialyseøkt på 3 timer 3 ganger i uken som begynner minst 12 timer etter at den siste dosen emtricitabin er tatt.

Pasienter med nyresykdom i siste stadium (*End Stage Renal Disease, ESRD*) behandlet med andre former for dialyse, f.eks. ambulatorisk peritoneal dialyse, er ikke studert og ingen doseanbefalinger kan gis.

**Leverinsuffisiens:** Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseanbefaling for pasienter med leverinsuffisiens. Imidlertid er det, basert på emtricitabins minimale metabolisme og nyreekskresjon, usannsynlig at en dosejustering vil være nødvendig for pasienter med leverinsuffisiens (se pkt. 5.2).

Hvis Emtriva-behandlingen seponeres hos pasienter som samtidig er infisert med hiv og hepatitt B-virus (HBV), må disse pasientene overvåkes nøye vedrørende tegn på eksaserbasjon av hepatitt (se pkt. 4.4).

**Pediatrik populasjon:** Anbefalt dose Emtriva for barn 4 måneder eller eldre og ungdom opp til 18 år som veier minst 33 kg og som kan svelge harde kapsler, er én 200 mg hard kapsel tatt oralt én gang per dag.

Ingen data er tilgjengelig angående effekt og det finnes bare svært begrensede data angående sikkerhet av emtricitabin hos spedbarn under 4 måneder. Det anbefales derfor ikke å bruke Emtriva til spedbarn under 4 måneder (for farmakokinetiske data for denne aldersgruppen se pkt 5.2).

Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseanbefaling for pediatriske pasienter med nyreinsuffisiens.

### Administrasjonsmåte

Emtriva 200 mg harde kapsler skal tas oralt én gang per dag, med eller utenom mat.

Emtriva er også tilgjengelig som 10 mg/ml mikstur, oppløsning for bruk til spedbarn 4 måneder eller eldre, barn og pasienter som ikke kan svelge harde kapsler og pasienter med nyreinsuffisiens. Se preparatomtalen for Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning. På grunn av forskjell i biotilgjengelighet av emtricitabin mellom legemiddelformene hard kapsel og mikstur, vil 240 mg emtricitabin gitt i form av mikstur, oppløsning, gi tilsvarende plasmanivåer som sett etter inntak av en 200 mg emtricitabin hard kapsel (se pkt. 5.2).

#### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Generelt

Emtricitabin er ikke anbefalt som monoterapi for behandling av hiv-infeksjon. Emtricitabin må brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Se også preparatomtale for de andre antiretrovirale legemidlene som brukes i kombinasjonsregimet.

##### Koadministrering med andre legemidler

Emtriva må ikke brukes sammen med andre legemidler som inneholder emtricitabin eller legemidler som inneholder lamivudin.

##### Opportunistiske infeksjoner

Pasienter som får emtricitabin eller annen antiretroviral behandling, kan fortsette å utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner forbundet med hiv-infeksjon, og bør derfor holdes under nøye klinisk observasjon av leger som har erfaring fra behandling av pasienter med hiv-relaterte lidelser.

##### Nyrefunksjon

Emtricitabin elimineres hovedsakelig via nyrene ved glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Eksponeringen for emtricitabin kan økes markert hos pasienter med alvorlig nyreinsuffisiens (kreatininclearance < 30 ml/min) som får daglige doser på 200 mg emtricitabin som harde kapsler eller 240 mg som mikstur, oppløsning. Derfor er det nødvendig enten å justere doseintervallet (ved bruk av Emtriva 200 mg harde kapsler) eller redusere den daglige dosen av emtricitabin (ved bruk av Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning) hos alle pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min. Sikkerhet og effekt ved justering av doseintervallene i henhold til retningslinjene gitt i pkt. 4.2 er basert på enkelt-dose farmakokinetiske data og modellering og er ikke klinisk evaluert. Derfor bør den kliniske responsen på behandlingen og nyrefunksjonen hos pasienter som behandles med emtricitabin med forlengede doseringsintervaller overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2).

En bør utvise forsiktighet når emtricitabin gis samtidig med legemidler som elimineres ved aktiv tubulær sekresjon ettersom samtidig administrering kan resultere i økt serumkonsentrasjon av enten emtricitabin eller det samtidig administrerte legemidlet på grunn av konkurranse om eliminasjonsveien (se pkt. 4.5).

##### Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

##### Leverfunksjon

Pasienter med foreliggende leverdysfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av unormal leverfunksjon ved antiretroviral kombinasjonsterapi (CART), og bør overvåkes i samsvar med standardpraksis. Pasienter med kronisk hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon som samtidig

behandles med CART, har økt risiko for å oppleve alvorlige, og potensielt dødelige, hepatiske bivirkninger. Ved samtidig antiviral terapi for hepatitt B eller C se også relevant preparatomtale for disse legemidlene.

Ved tegn på eksaserbasjoner av leverlidelsen hos slike pasienter, må en vurdere å avbryte behandlingen helt eller for en periode.

#### Pasienter som samtidig er infisert med HBV

Emtricitabin er *in vitro* aktiv mot HBV. Det foreligger imidlertid begrensede data om effekt og sikkerhet av emtricitabin (som 200 mg hard kapsel en gang daglig) hos pasienter som samtidig er infisert med hiv og HBV. Bruken av emtricitabin til pasienter med kronisk HBV-infeksjon forårsaker det samme mutasjonsmønsteret i YMDD-motivet som er observert med lamivudinbehandling. YMDD-mutasjonen medfører resistens mot både emtricitabin og lamivudin.

Pasienter som samtidig er infisert med hiv og HBV, må overvåkes nøye med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst flere måneder etter at behandlingen med emtricitabin er avsluttet, med tanke på tegn til eksaserbasjon av hepatitten. Slike eksaserbasjoner er sett etter avsluttet emtricitabinbehandling hos pasienter som er infisert med HBV uten samtidig hiv-infeksjon og er blitt funnet primært ved forhøyet serum-alaninaminotransferase (ALAT) i tillegg til ny forekomst av HBV DNA. Hos noen av disse pasientene var HBV-reaktivering assosiert med mer alvorlig leverlidelse, herunder dekompensasjon og leversvikt. Det finnes ikke tilstrekkelige tegn for å fastslå om en ny initiering av emtricitabin endrer forløpet for eksaserbasjon av hepatitt, som er fremkommet etter avsluttet emtricitabinbehandling. Hos pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å seponere behandlingen, ettersom forverring av hepatitt etter seponert behandling kan føre til hepatisk dekompensasjon.

#### Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av hiv.

#### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus-retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes, og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immunreakivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

#### Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter

med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

#### Eldre

Emtriva er ikke studert hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter med Emtriva.

#### Pediatrisk populasjon

I tillegg til de bivirkningene som forekom hos voksne, oppstod det oftere anemi og misfarget hud i kliniske studier som involverte hiv-infiserte pедиатriske pasienter (se pkt. 4.8).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

*In vitro* hemmet ikke emtricitabin metabolismen mediert av noen av følgende humane CYP450-isoformer: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4. Emtricitabin hemmet ikke enzymet som er ansvarlig for glukuronidering. På bakgrunn av resultatene fra forsøk *in vitro* og den kjente eliminasjonsveien til emtricitabin, er potensialet for CYP450-medierte interaksjoner mellom emtricitabin og andre legemidler lavt.

Det er ingen klinisk signifikante interaksjoner når emtricitabin gis samtidig med indinavir, zidovudin, stavudin, famciklovir eller tenofoviridisoprosilfumarat.

Emtricitabin utskilles hovedsakelig via glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Med unntak av famciklovir og tenofoviridisoprosilfumarat er virkningen av samtidig administrasjon av emtricitabin med legemidler som utskilles gjennom nyrene eller som påvirker nyrefunksjonen, ikke vurdert. Samtidig administrasjon av emtricitabin med legemidler som elimineres ved aktiv tubulær sekresjon kan føre til økt serumkonsentrasjon av enten emtricitabin eller det samtidig administrerte legemidlet på grunn av konkurranse om eliminasjonsveien.

Det finnes foreløpig ingen klinisk erfaring om samtidig administrering av cytidinanaloger. En kan derfor ikke på nåværende tidspunkt anbefale bruk av emtricitabin i kombinasjon med lamivudin i behandlingen av hiv-infeksjon.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

En moderat mengde data (utfallet av mellom 300 og 1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av emtricitabin. Studier på dyr indikerer ikke reproduksjonstoksisitet. Hvis nødvendig kan bruk av emtricitabin under graviditet vurderes.

#### Amming

Det er påvist at emtricitabin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av emtricitabin på nyfødte/spedbarn. Emtriva skal derfor ikke brukes ved amming.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

#### Fertilitet

Ingen data vedrørende effekten av emtricitabin på mennesker er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av emtricitabin med hensyn på fertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene bør imidlertid informeres om at det er rapportert om svimmelhet under behandling med emtricitabin.

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier av hiv-infiserte voksne var de hyppigste bivirkningene av emtricitabin diaré (14,0 %), hodepine (10,2 %), forhøyet kreatinkinase (10,2 %) og kvalme (10,0 %). I tillegg til bivirkningene som ble rapportert hos voksne, oppstod det oftere anemi (9,5 %) og misfarget hud (31,8 %) i kliniske studier som involverte hiv-infiserte pediatriske pasienter.

Seponering av behandling med Emtriva hos pasienter som er infisert med både hiv og HBV kan være assosiert med alvorlige akutte forverringer av hepatitt (se pkt. 4.4).

### Tabulert oppsummering av bivirkninger

Vurderingen av bivirkninger ut fra data fra kliniske studier er basert på erfaringer fra tre studier hos voksne (n = 1479) og tre pediatriske studier (n = 169). I studiene av voksne fikk 1039 behandlingsnaive og 440 behandlingserfarne pasienter emtricitabin (n = 814) eller et sammenlignings-legemiddel (n = 665) i 48 uker i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler.

Bivirkningene med antatt (eller i alle fall mulig) sammenheng med behandling hos voksne fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring er beskrevet i tabell 2 nedenfor etter organklasser og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) eller mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ).

**Tabell 2: Tabulert oppsummering av bivirkninger forbundet med emtricitabin basert på erfaring fra kliniske studier og etter markedsføring**

| Frekvens                                             | Emtricitabin                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>       |                                                                                                                                                   |
| Vanlige:                                             | nøytropeni                                                                                                                                        |
| Mindre vanlige:                                      | anemi <sup>2</sup>                                                                                                                                |
| <i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>                |                                                                                                                                                   |
| Vanlige:                                             | allergisk reaksjon                                                                                                                                |
| <i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i> |                                                                                                                                                   |
| Vanlige:                                             | hypertriglyseridemi, hyperglykemi                                                                                                                 |
| <i>Psykiatriske lidelser:</i>                        |                                                                                                                                                   |
| Vanlige:                                             | søvnløshet, unormale drømmer                                                                                                                      |
| <i>Nevrologiske sykdommer:</i>                       |                                                                                                                                                   |
| Svært vanlige:                                       | hodepine                                                                                                                                          |
| Vanlige:                                             | svimmelhet                                                                                                                                        |
| <i>Gastrointestinale sykdommer:</i>                  |                                                                                                                                                   |
| Svært vanlige:                                       | diaré, kvalme                                                                                                                                     |
| Vanlige:                                             | forhøyet amylase, inkludert forhøyet pankreatisk amylase, forhøyet serumlipase, oppkast, abdominalsmerter, dyspepsi                               |
| <i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>              |                                                                                                                                                   |
| Vanlige:                                             | forhøyet serum-aspartataminotransferase (ASAT) og/eller forhøyet serum-ALAT, hyperbilirubinemi                                                    |
| <i>Hud- og underhudssykdommer:</i>                   |                                                                                                                                                   |
| Vanlige:                                             | vesikulobulløse utslett, pustuløse utslett, makulopapulære utslett, utslett, pruritus, urticaria, misfarget hud (økt pigmentering) <sup>1,2</sup> |
| Mindre vanlige:                                      | angioødem <sup>3</sup>                                                                                                                            |
| <i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>    |                                                                                                                                                   |
| Svært vanlige:                                       | forhøyet kreatinkinase                                                                                                                            |

| Frekvens                                                          | Emtricitabin   |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|
| <i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i> |                |
| Vanlige:                                                          | smerte, asteni |

<sup>1</sup> Se pkt. 4.8, *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for ytterligere detaljer.*

<sup>2</sup> Anemi var vanlig og misfarget hud (økt pigmentering) var svært vanlig når emtricitabin ble administrert til pediatriske pasienter (se pkt. 4.8, *Pediatrisk populasjon*).

<sup>3</sup> Denne bivirkningen ble identifisert ved overvåkning etter markedsføring, men ikke sett i randomiserte kontrollerte kliniske studier med voksne eller i kliniske studier av emtricitabin med pediatriske pasienter med hiv. Frekvenskategorien for mindre vanlige ble estimert fra en statistisk beregning basert på det totale antallet pasienter eksponert for emtricitabin i disse kliniske studiene (n = 1563).

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Misfarget hud (økt pigmentering):* Misfarget hud, som manifesterer seg som hyperpigmentering, i hovedsak på håndflater og/eller fotsåler, var vanligvis mild, asymptomatisk og lite klinisk signifikant. Mekanismen er ukjent.

*Metabolske parametre:* Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

*Immunreaktiveringssyndrom:* Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

*Osteonekrose:* Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksponering overfor CART. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

### Pediatrisk populasjon

Vurderingen av bivirkninger hos pediatriske pasienter ut fra data fra kliniske studier er basert på erfaringer fra tre pediatriske studier (n = 169), der behandlingsnaive (n = 123) og behandlingserfarne (n = 46) hiv-infiserte pediatriske pasienter på mellom 4 måneder og 18 år fikk behandling med emtricitabin i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.

I tillegg til de bivirkningene som ble rapportert hos voksne (se pkt. 4.8, *Tabulert oppsummering av bivirkninger*), ble følgende bivirkninger oftere observert hos pediatriske pasienter: anemi var vanlig (9,5 %), og misfarget hud (økt pigmentering) var svært vanlig (31,8 %) hos pediatriske pasienter.

### Andre spesielle populasjoner

*Eldre:* Emtriva er ikke studert hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter med Emtriva (se pkt. 4.2).

*Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:* Emtricitabin elimineres ved utskilling i nyrene, og eksponeringen for emtricitabin øker betydelig hos pasienter med nyreinsuffisiens. Det er nødvendig å justere dosen eller doseringsintervallet hos alle pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

*Pasienter som samtidig er infisert med hiv og HBV:* Bivirkningsprofilen hos pasienter som samtidig er infisert med HBV, ligner den som er observert hos pasienter infisert med hiv uten samtidig infeksjon med HBV. Som en kan forvente hos denne pasientpopulasjonen, oppstod derimot økninger i ASAT og ALAT hyppigere enn hos den øvrige hiv-infiserte populasjonen.

*Forverring av hepatitt etter seponering av behandling:* Hos hiv-infiserte pasienter som samtidig er infisert med HBV, kan det forekomme forverring av hepatitt etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).



#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

### **4.9 Overdosering**

Administrasjon av opptil 1200 mg emtricitabin har vært forbundet med bivirkningene oppført ovenfor (se pkt. 4.8).

Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet, og standard støttebehandling gis om nødvendig.

Opptil 30 % av emtricitabindosen kan fjernes ved hemodialyse. Det er ikke kjent om emtricitabin kan fjernes ved peritoneal dialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Nukleosid og nukleotid revers transkriptasehemmere, ATC-kode: J05AF09

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Emtricitabin er et syntetisk nukleosidanalogue av cytidin med aktivitet som er spesifikk for hiv-1, hiv-2 og HBV.

Emtricitabin fosforyleres av cellulære enzymer og danner emtricitabin 5'-trifosfat som kompetitivt hemmer hiv-1 revers transkriptase, noe som fører til DNA-kjedeterminering. Emtricitabin er en svak hemmer av mammalsk DNA-polymerase  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\epsilon$  og mitokondrial DNA-polymerase  $\gamma$ .

Emtricitabin viste ikke cytotoxiskitet ovenfor perifere mononukleære blodceller (PBMC), etablerte lymfocyt- og monocytmakrofag celler eller benmargprogenitorceller *in vitro*. Det var ikke tegn til mitokondrietoksiskitet *in vitro* eller *in vivo*.

*Antiviral aktivitet in vitro*: IC<sub>50</sub>-verdien for emtricitabin mot laboratorie- og kliniske isolater av hiv-1 var i området 0,0013 til 0,5  $\mu\text{mol/l}$ . I kombinasjonsstudier av emtricitabin sammen med proteasehemmere, nukleosid-, nukleotid- og ikke-nukleosid-analogue hemmere av hiv-revers transkriptase ble additive til synergistiske effekter sett. De fleste av disse kombinasjonene er ikke studert hos mennesker.

Ved testing for aktivitet mot laboriestammer av HBV, var IC<sub>50</sub>-verdien for emtricitabin i området 0,01 til 0,04  $\mu\text{mol/l}$ .

*Resistens*: Hiv-1-resistensen mot emtricitabin utvikles som et resultat av endringer ved kodon 184 av hiv-revers transkriptase, noe som forårsaker at metionin endres til valin (et isoleucinintermediat er også observert). Denne hiv-1-mutasjonen ble observert *in vitro* og hos hiv-1-infiserte pasienter.

Emtricitabin-resistente virus var kryssresistente mot lamivudin, men beholdt sensitiviteten for andre nukleosid revers transkriptasehemmere (NRTI) (zidovudin, stavudin, tenofovir, abakavir og didanosin), alle ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI) og alle proteasehemmere. Virus som er resistente mot zidovudin, didanosin og NNRTIer beholdt sensitiviteten for emtricitabin (IC<sub>50</sub> = 0,002  $\mu\text{mol/l}$  til 0,08  $\mu\text{mol/l}$ ).

### Klinisk effekt og sikkerhet

Emtricitabin i kombinasjon med andre antiretrovirale midler, inkludert nukleosidanaloger, ikke-nukleosidanaloger og proteasehemmere, har vist seg å være effektiv til behandling av hiv-infeksjon hos behandlingsnaive pasienter og behandlingserfarne pasienter med stabil virologisk kontroll. Det foreligger ikke erfaringer fra bruk av emtricitabin hos pasienter, der det aktuelle behandlingsregimet er mislykket eller der flere behandlingsregimer har vært mislykket.

Hos antiretroviral-behandlingsnaive voksne var emtricitabin signifikant bedre enn stavudin når begge legemidler ble tatt samtidig med didanosin og efavirenz over 48 uker. Fenotypiske analyser viste ingen signifikante endringer i emtricitabinfølsomhet med mindre M184V/I-mutasjon hadde utviklet seg.

Hos behandlingserfarne voksne i en virologisk stabil fase var emtricitabin, i kombinasjon med et NRTI (enten stavudin eller zidovudin) og en proteasehemmer eller en NNRTI, ikke dårligere enn lamivudin med henblikk på andel respondere ( $< 400$  kopier/ml) i 48 uker (77 % emtricitabin, 82 % lamivudin). Dessuten ble i en annen studie behandlingserfarne voksne på et stabilt proteasehemmer-basert høy-aktiv antiretroviral terapi (HAART) regime randomisert til et regime på en gang per dag, inneholdende emtricitabin, eller fortsette med det daglige proteasehemmer-baserte HAART-regimet. Etter 48 ukers behandling viste regimet inneholdende emtricitabin en tilsvarende andel av pasienter med hiv RNA  $< 400$  kopier/ml (94 % emtricitabin sammenlignet med 92 %) og en større andel av pasienter med hiv RNA  $< 50$  kopier/ml (95 % emtricitabin sammenlignet med 87 %) sammenlignet med pasientene som fortsatte med det proteasehemmer-baserte HAART-regimet.

### Pediatrisk populasjon

Hos spedbarn og barn eldre enn 4 måneder oppnådde, eller opprettholdt, hoveddelen av pasientene komplett undertrykkelse av plasma-hiv-1 RNA gjennom 48 uker (89 % oppnådde  $\leq 400$  kopier/ml og 77 % oppnådde  $\leq 50$  kopier/ml).

Det foreligger ingen klinisk erfaring fra bruk av emtricitabin hos spedbarn under 4 måneder.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Emtricitabin absorberes raskt og omfattende etter oral administrasjon med maksimale plasmakonsentrasjoner 1 til 2 timer etter dosering. Hos 20 hiv-infiserte forsøkspersoner som fikk 200 mg emtricitabin som harde kapsler daglig, var maksimale plasmakonsentrasjoner ( $C_{\max}$ ) av emtricitabin ved likevekt, minimale konsentrasjoner ( $C_{\min}$ ) og areal under plasmakonsentrasjon mot tid-kurven ved et doseringsintervall på 24 timer (AUC), henholdsvis  $1,8 \pm 0,7$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $0,09 \pm 0,7$   $\mu\text{g/ml}$  og  $10,0 \pm 3,1$   $\mu\text{g} \cdot \text{time/ml}$ . De minimale konsentrasjonene ved likevekt nådde plasmanivåer omtrent 4 ganger over *in vitro*  $\text{IC}_{90}$ -verdier for anti-hiv-aktivitet.

Den absolutte biotilgjengeligheten av emtricitabin til Emtriva 200 mg harde kapsler ble anslått til å være 93 %, og den absolutte biotilgjengeligheten til Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning ble anslått til å være 75 %.

I en pilotstudie hos barn og en definitiv bioekvivalensstudie hos voksne, viste Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning å ha ca. 80 % av biotilgjengeligheten til Emtriva 200 mg harde kapsler. Årsaken til denne forskjellen er ukjent. På grunn av denne forskjellen i biotilgjengelighet vil 240 mg emtricitabin gitt i form av mikstur, oppløsning, gi tilsvarende plasmanivåer som sett etter inntak av en 200 mg emtricitabin hard kapsel. Derfor kan barn som veier minst 33 kg ta enten en 200 mg hard kapsel daglig eller miksturen, oppløsning opptil en maksimal dose på 240 mg (24 ml) en gang per dag.

Administrasjon av Emtriva 200 mg harde kapsler sammen med et måltid med høyt fettinnhold eller administrasjon av Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning sammen med et måltid med lavt eller høyt fettinnhold påvirket ikke den systemiske eksponeringen ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) for emtricitabin. Derfor kan Emtriva 200 mg harde kapsler og Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning tas med eller uten mat.

### Distribusjon

Bindingen av emtricitabin til humane plasmaproteiner *in vitro* var < 4 % og i området 0,02-200 µg/ml uavhengig av konsentrasjonen. Det gjennomsnittlige konsentrasjonsforholdet for plasma til blod var omtrent 1,0, og det gjennomsnittlige konsentrasjonsforholdet for sperma til plasma var omtrent 4,0.

Tilsynelatende distribusjonsvolum etter intravenøs administrasjon av emtricitabin var  $1,4 \pm 0,3$  l/kg, noe som antyder at emtricitabin fordeles i stort omfang i hele kroppen til både intracellulære og ekstracellulære væskerom.

### Biotransformasjon

Metabolismen av emtricitabin er begrenset. Biotransformasjonen av emtricitabin omfatter oksidering av tiolgruppen med dannelse av 3'-sulfoksiddiastereomerer (omtrent 9 % av dosen) og konjugering med glukuronsyre med dannelse av 2'-O-glukuronid (omtrent 4 % av dosen).

Emtricitabin hemmet ikke metabolismen *in vitro* mediert av noen av følgende humane CYP450-isoenzymer: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4.

Emtricitabin hemmet heller ikke uridin-5'-difosfoglukuronyltransferase, enzymet som er ansvarlig for glukuronidering.

### Eliminasjon

Emtricitabin utskilles hovedsakelig i nyrene med komplett gjenfinning av dosen oppnådd i urin (omtrent 86 %) og feces (omtrent 14 %). Tretten prosent av emtricitabindosen ble gjenfunnet i urinen som tre metabolitter. Systemisk clearance av emtricitabin var gjennomsnittlig 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). Etter oral administrasjon er eliminasjonshalveringstiden av emtricitabin omtrent 10 timer.

### Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til emtricitabin er proporsjonal med dose over dose-området på 25-200 mg etter enkelt eller gjentatt administrasjon.

*Intracellulær farmakokinetikk:* Ved en klinisk studie var den intracellulære halveringstiden til emtricitabin-trifosfat i PBMC-er 39 timer. Intracellulære trifosfatnivåer økte med dosen, men nådde et platå ved doser på 200 mg eller større.

### Voksne med nyreinsuffisiens

De farmakokinetiske parameterne ble bestemt etter administrasjon av en enkelt dose på 200 mg emtricitabin harde kapsler til 30 ikke-hiv-infiserte forsøkspersoner med varierende grad av nyreinsuffisiens. Forsøkspersonene ble delt inn i henhold til baseline kreatininclearance (> 80 ml/min som normal funksjon, 50-80 ml/min som mild svekkelse, 30-49 ml/min som moderat svekkelse, < 30 ml/min som alvorlig svekkelse, < 15 ml/min alvorlig nyresvikt som krever hemodialyse).

Systemiske emtricitabineksponering (gjennomsnittsverdien  $\pm$  standardavvik) økte fra  $11,8 \pm 2,9$  µg·time/ml hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon til  $19,9 \pm 1,1$ ,  $25,0 \pm 5,7$  og  $34,0 \pm 2,1$  µg·time/ml, hos pasienter med henholdsvis mild, moderat og alvorlig nyresvikt.

Hos pasienter med ESRD på hemodialyse ble omtrent 30 % av emtricitabindosen gjenfunnet i dialysat over en dialyseperiode på 3 timer som hadde startet innen 1,5 timer etter emtricitabindosering (blodstrømhastighet på 400 ml/min og flythastighet for dialysat på omtrent 600 ml/min).

### Leverinsuffisiens

Farmakokinetikken til emtricitabin har ikke vært studert hos forsøkspersoner som ikke er infisert med HBV med varierende grad av leverinsuffisiens. Farmakokinetikken til emtricitabin generelt hos HBV-infiserte forsøkspersoner var tilsvarende som hos friske og hiv-infiserte forsøkspersoner.

### Alder

Farmakokinetiske data er ikke tilgjengelig for eldre pasienter (over 65 år).

### Kjønn

Selv om gjennomsnittlig  $C_{\max}$  og  $C_{\min}$  var omtrent 20 % høyere og gjennomsnittlig AUC var 16 % høyere hos kvinner sammenlignet med menn, ble ikke denne differansen ansett som klinisk signifikant.

### Etnisk tilhørighet

Ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller på grunn av etnisk tilhørighet er identifisert.

### Pediatrisk populasjon

Generelt sett er farmakokinetikken til emtricitabin hos spedbarn, barn og ungdom (mellom 4 måneder og 18 år) tilsvarende den som ses hos voksne.

Gjennomsnittlig AUC hos 77 spedbarn, barn og ungdom som fikk 6 mg/kg emtricitabin en gang per dag i form av mikstur, oppløsning eller 200 mg emtricitabin i form av harde kapsler en gang per dag var tilsvarende en gjennomsnittlig AUC på 10,0  $\mu\text{g} \cdot \text{time}/\text{ml}$  hos 20 voksne som fikk 200 mg harde kapsler en gang per dag.

I en åpen, ikke-sammenlignende studie, ble det innhentet farmakokinetiske data fra 20 nyfødte med hiv-infiserte mødre. Disse nyfødte fikk to 4-dagers behandlinger med emtricitabin mikstur, oppløsning, mellom første leveuke og 3-månedersalderen med én dose på 3 mg/kg daglig. Dette er halvparten av dosen som er godkjent for spedbarn som er 4 måneder eller eldre (6 mg/kg). Det tilsynelatende totale kroppsclearance ved likevekt ( $CL/F$ ) økte med alderen over 3-månedersperioden med korresponderende reduksjon i AUC. Eksponeringen av emtricitabin (AUC) i plasma hos spedbarn opptil 3-månedersalderen som fikk 3 mg/kg emtricitabin én gang daglig tilsvarte det som ble observert ved bruk av daglige doser på 6 mg/kg hos hiv-infiserte voksne og barn på 4 måneder og eldre.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data for emtricitabin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold

Krysspovidon

Magnesiumstearat (E572)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Povidon (E1201)

#### Kapselskall

Gelatin

Indigotin (E132)

Titandioksid (E171)

#### Trykkfarge som inneholder

Svart jernoksid (E172)

Skjellakk (E904)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

Flaske

4 år

Blister

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Bokser av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret lukkeanordning av polypropylen. Boksene inneholder 30 harde kapsler.

Blisterpakninger av polyklortrifluoretylen (PCTFE)/polyetylen (PE)/polyvinylklorid (PVC)/aluminium. Hver blisterpakning inneholder 30 harde kapsler.

Pakningsstørrelse: 30 harde kapsler.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/261/001

EU/1/03/261/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. oktober 2003

Dato for siste fornyelse: 22. september 2008

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver ml med Emtriva mikstur, oppløsning inneholder 10 mg emtricitabin.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver dose (24 ml) inneholder 36 mg metylparahydroksybenzoat (E218), 3,6 mg propylparahydroksybenzoat (E216), 1,2 mg paraoransje (E110), 480 mg propylenglykol og har et natriuminhold på 38 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Mikstur, oppløsning.

Den klare oppløsningen er oransj til mørk-oransj i farge.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon**

Emtriva er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler for behandling av humant immunsviktvirus 1 (hiv-1)-infiserte voksne og barn 4 måneder eller eldre.

Denne indikasjonen er basert på studier av behandlingsnaive pasienter og behandlingserfarne pasienter med stabil virologisk kontroll. Det foreligger ikke erfaringer fra bruk av Emtriva hos pasienter der det aktuelle behandlingsregimet er mislykket eller der flere behandlingsregimer har vært mislykket (se pkt. 5.1).

Når det skal fastsettes et nytt behandlingsregime for pasienter der et antiretroviralt behandlingsregime har vært mislykket, bør en foreta en grundig vurdering av mutasjonsmønstrene forbundet med forskjellige legemidler og behandlingshistorien til den enkelte pasienten. Resistenstesting kan være hensiktsmessig, hvis det er mulig.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Terapi bør iverksettes av lege med erfaring fra behandling av hiv-infeksjon.

#### Dosering

Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning kan tas samtidig med eller utenom mat. Målebeger følger med (se pkt. 6.5).

*Voksne:* Anbefalt dose av Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning er 240 mg (24 ml) en gang per dag.

Dersom en pasient glemmer en dose med Emtriva og det er mindre enn 12 timer etter tidspunktet den normalt tas, skal pasienten ta Emtriva med eller utenom mat så snart som mulig og fortsette med den normale doseringsplanen. Dersom en pasient glemmer en dose med Emtriva og det har gått mer enn

12 timer og det snart er tid for neste dose, skal pasienten ikke ta den glemte dosen og bare fortsette med den vanlige doseringsplanen.

Dersom pasienten kaster opp innen 1 time etter at Emtriva er tatt skal en ny dose tas. Dersom pasienten kaster opp mer enn 1 time etter at Emtriva er tatt er det ikke nødvendig å ta en ny dose.

Emtriva 200 mg harde kapsler er tilgjengelig for voksne, ungdom og barn som veier minst 33 kg og som kan svelge harde kapsler. Se preparatomtalen for Emtriva 200 mg harde kapsler. På grunn av forskjell i biotilgjengelighet mellom hard kapsel- og miksturpresentasjoner, vil 240 mg (24 ml) emtricitabin gitt i form av mikstur, oppløsning, gi tilsvarende plasmanivåer som sett etter inntak av en 200 mg emtricitabin hard kapsel (se pkt. 5.2).

#### Spesielle populasjoner

**Eldre:** Ingen data er tilgjengelig angående sikkerhet og effekt for pasienter over 65 år. En behøver imidlertid ikke å justere den anbefalte daglige dosen for voksne med mindre det finnes indikasjon på nyreinsuffisiens.

**Nyreinsuffisiens:** Emtricitabin elimineres ved utskilling i nyrene, og eksponeringen for emtricitabin øker betydelig hos pasienter med nyreinsuffisiens (se pkt. 5.2). Det er nødvendig å justere dosen eller doseringsintervallet hos alle pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 4.4).

Tabell 1 under viser de daglige dosene av Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning i forhold til graden av nyreinsuffisiens. Sikkerhet og effekt av disse dosene er ikke vurdert klinisk. Derfor bør den kliniske responsen på behandlingen og nyrefunksjonen overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pasienter med nyreinsuffisiens kan også bli behandlet med Emtriva 200 mg harde kapsler med modifiserte doseintervaller. Se preparatomtalen for Emtriva 200 mg harde kapsler.

**Tabell 1: Daglige doser av Emtriva 10 mg/ml mikstur justert i forhold til kreatininclearance**

|                                                                            | Kreatininclearance (ml/min) |                 |                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                            | ≥ 30                        | 15-29           | < 15 (alvorlig nyresvikt som krever periodisk hemodialyse)* |
| <b>Anbefalt dose av Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning hver 24. time</b> | 240 mg<br>(24 ml)           | 80 mg<br>(8 ml) | 60 mg<br>(6 ml)                                             |

\* Går ut fra en hemodialyseøkt på 3 timer 3 ganger i uken som begynner minst 12 timer etter at den siste dosen emtricitabin er tatt.

Pasienter med nyresykdom i siste stadium (*End Stage Renal Disease, ESRD*) behandlet med andre former for dialyse, f.eks. ambulatorisk peritoneal dialyse, er ikke studert og ingen doseanbefalinger kan gis.

**Leverinsuffisiens:** Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseanbefaling for pasienter med leverinsuffisiens. Imidlertid er det, basert på emtricitabins minimale metabolisme og nyreekskresjon, usannsynlig at en dosejustering vil være nødvendig for pasienter med leverinsuffisiens (se pkt. 5.2).

Hvis Emtriva-behandlingen seponeres hos pasienter som samtidig er infisert med hiv og hepatitt B-virus (HBV), må disse pasientene overvåkes nøye vedrørende tegn på eksaserbasjon av hepatitt (se pkt. 4.4).

**Pediatrisk populasjon:** Anbefalt dose av Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning er 6 mg/kg opptil maksimalt 240 mg (24 ml) en gang per dag.

Barn 4 måneder eller eldre som veier minst 33 kg, kan enten ta en 200 mg hard kapsel daglig eller ta emtricitabin som mikstur, oppløsning opptil maksimalt 240 mg en gang per dag.

Ingen data er tilgjengelig angående effekt og det finnes bare svært begrensede data angående sikkerhet av emtricitabin hos spedbarn under 4 måneder. Det anbefales derfor ikke å bruke Emtriva til spedbarn under 4 måneder (for farmakokinetiske data for denne aldersgruppen se pkt 5.2).

Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseanbefaling for pediatriske pasienter med nyreinsuffisiens.

#### Administrasjonsmåte

Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning skal tas oralt én gang per dag, med eller utenom mat. Målebeger følger med (se pkt. 6.5).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Generelt

Emtricitabin er ikke anbefalt som monoterapi for behandling av hiv-infeksjon. Emtricitabin må brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Se også preparatomtale for de andre antiretrovirale legemidlene som brukes i kombinasjonsregimet.

#### Koadministrering med andre legemidler

Emtriva må ikke brukes sammen med andre legemidler som inneholder emtricitabin eller legemidler som inneholder lamivudin.

#### Opportunistiske infeksjoner

Pasienter som får emtricitabin eller annen antiretroviral behandling, kan fortsette å utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner forbundet med hiv-infeksjon, og bør derfor holdes under nøye klinisk observasjon av leger som har erfaring fra behandling av pasienter med hiv-relaterte lidelser.

#### Nyrefunksjon

Emtricitabin elimineres hovedsakelig via nyrene ved glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Eksponeringen for emtricitabin kan økes markert hos pasienter med alvorlig nyreinsuffisiens (kreatininclearance < 30 ml/min) som får daglige doser på 200 mg emtricitabin som harde kapsler eller 240 mg som mikstur, oppløsning. Derfor er det nødvendig enten å justere doseintervallet (ved bruk av Emtriva 200 mg harde kapsler) eller redusere den daglige dosen av emtricitabin (ved bruk av Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning) hos alle pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min. Sikkerhet og effekt av de reduserte dosene som gitt i pkt. 4.2 er basert på enkeltdose farmakokinetiske data og modellering og er ikke klinisk evaluert. Derfor bør den kliniske responsen på behandlingen og nyrefunksjonen hos pasienter som behandles med en redusert dose av emtricitabin overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2).

En bør utvise forsiktighet når emtricitabin gis samtidig med legemidler som elimineres ved aktiv tubulær sekresjon ettersom samtidig administrering kan resultere i økt serumkonsentrasjon av enten emtricitabin eller det samtidig administrerte legemidlet på grunn av konkurranse om eliminasjonsveien (se pkt. 4.5).

#### Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.



### Leverfunksjon

Pasienter med foreliggende leverdysfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av unormal leverfunksjon ved CART, og bør overvåkes i samsvar med standardpraksis. Pasienter med kronisk hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon som samtidig behandles med antiretroviral kombinasjonsterapi (CART), har økt risiko for å oppleve alvorlige, og potensielt dødelige, hepatiske bivirkninger. Ved samtidig antiviral terapi for hepatitt B eller C se også relevant preparatomtale for disse legemidlene.

Ved tegn på eksaserbasjoner av leverlidelsen hos slike pasienter, må en vurdere å avbryte behandlingen helt eller for en periode.

### Pasienter som samtidig er infisert med HBV

Emtricitabin er *in vitro* aktiv mot HBV. Det foreligger imidlertid begrensede data om effekt og sikkerhet av emtricitabin (som 200 mg hard kapsel en gang daglig) hos pasienter som samtidig er infisert med hiv og HBV. Bruken av emtricitabin til pasienter med kronisk HBV-infeksjon forårsaker det samme mutasjonsmønsteret i YMDD-motivet som er observert med lamivudinbehandling. YMDD-mutasjonen medfører resistens mot både emtricitabin og lamivudin.

Pasienter som samtidig er infisert med hiv og HBV, må overvåkes nøye med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst flere måneder etter at behandlingen med emtricitabin er avsluttet, med tanke på tegn til eksaserbasjon av hepatitten. Slike eksaserbasjoner er sett etter avsluttet emtricitabinbehandling hos pasienter som er infisert med HBV uten samtidig hiv-infeksjon og er blitt funnet primært ved forhøyet serum-alaninaminotransferase (ALAT) i tillegg til ny forekomst av HBV DNA. Hos noen av disse pasientene var HBV-reaktivering assosiert med mer alvorlig leverlidelse, herunder dekompensasjon og leversvikt. Det finnes ikke tilstrekkelige tegn for å fastslå om en ny initiering av emtricitabin endrer forløpet for eksaserbasjon av hepatitt, som er fremkommet etter avsluttet emtricitabinbehandling. Hos pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å seponere behandlingen, ettersom forverring av hepatitt etter seponert behandling kan føre til hepatisk dekompensasjon.

### Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøyтроpeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av hiv.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus-retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes, og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immunreakivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

### Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Emtriva mikstur, oppløsning inneholder paraoransje (E110) som kan forårsake allergiske reaksjoner. Emtriva mikstur, oppløsning inneholder også metylparahydroksybenzoat (E218) og propylparahydroksybenzoat (E216) som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinkede). Dette legemiddelet inneholder 38 mg natrium per 24 ml. Dette tilsvarer 1,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

### Eldre

Emtriva er ikke studert hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter med Emtriva.

### Pediatrisk populasjon

I tillegg til de bivirkningene som forekom hos voksne, oppstod det oftere anemi og misfarget hud i kliniske studier som involverte hiv-infiserte pediatriske pasienter (se pkt. 4.8).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

*In vitro* hemmet ikke emtricitabin metabolismen mediert av noen av følgende humane CYP450-isoformer: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4. Emtricitabin hemmet ikke enzymet som er ansvarlig for glukuronidering. På bakgrunn av resultatene fra forsøk *in vitro* og den kjente eliminasjonsveien til emtricitabin, er potensialet for CYP450-medierte interaksjoner mellom emtricitabin og andre legemidler lavt.

Det er ingen klinisk signifikante interaksjoner når emtricitabin gis samtidig med indinavir, zidovudin, stavudin, famciklovir eller tenofoviridisoprosilfumarat.

Emtricitabin utskilles hovedsakelig via glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Med unntak av famciklovir og tenofoviridisoprosilfumarat er virkningen av samtidig administrasjon av emtricitabin med legemidler som utskilles gjennom nyrene eller som påvirker nyrefunksjonen, ikke vurdert. Samtidig administrasjon av emtricitabin med legemidler som elimineres ved aktiv tubulær sekresjon kan føre til økt serumkonsentrasjon av enten emtricitabin eller det samtidig administrerte legemidlet på grunn av konkurranse om eliminasjonsveien.

Det finnes foreløpig ingen klinisk erfaring om samtidig administrering av cytidinanaloger. En kan derfor ikke på nåværende tidspunkt anbefale bruk av emtricitabin i kombinasjon med lamivudin i behandlingen av hiv-infeksjon.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

En moderat mengde data (utfallet av mellom 300 og 1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av emtricitabin. Studier på dyr indikerer ikke reproduksjonstoksisitet. Hvis nødvendig kan bruk av emtricitabin under graviditet vurderes.

### Amming

Det er påvist at emtricitabin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av emtricitabin på nyfødte/spedbarn. Emtriva skal derfor ikke brukes ved amming.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

#### Fertilitet

Ingen data vedrørende effekten av emtricitabin på mennesker er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av emtricitabin med hensyn på fertilitet.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene bør imidlertid informeres om at det er rapportert om svimmelhet under behandling med emtricitabin.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier av hiv-infiserte voksne var de hyppigste bivirkningene av emtricitabin diaré (14,0 %), hodepine (10,2 %), forhøyet kreatinkinase (10,2 %) og kvalme (10,0 %). I tillegg til bivirkningene som ble rapportert hos voksne, oppstod det oftere anemi (9,5 %) og misfarget hud (31,8 %) i kliniske studier som involverte hiv-infiserte pediatriske pasienter.

Seponering av behandling med Emtriva hos pasienter som er infisert med både hiv og HBV kan være assosiert med alvorlige akutte forverringer av hepatitt (se pkt. 4.4).

#### Tabulert oppsummering av bivirkninger

Vurderingen av bivirkninger ut fra data fra kliniske studier er basert på erfaringer fra tre studier hos voksne (n = 1479) og tre pediatriske studier (n = 169). I studiene av voksne fikk 1039 behandlingsnaive og 440 behandlingserfarne pasienter emtricitabin (n = 814) eller et sammenlignings-legemiddel (n = 665) i 48 uker i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler.

Bivirkningene med antatt (eller i alle fall mulig) sammenheng med behandling hos voksne fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring er beskrevet i tabell 2 nedenfor etter organklasser og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) eller mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ).

**Tabell 2: Tabulert oppsummering av bivirkninger forbundet med emtricitabin basert på erfaring fra kliniske studier og etter markedsføring**

| Frekvens                                             | Emtricitabin                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>       |                                                                                                                     |
| Vanlige:                                             | nøytropeni                                                                                                          |
| Mindre vanlige:                                      | anemi <sup>2</sup>                                                                                                  |
| <i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>                |                                                                                                                     |
| Vanlige:                                             | allergisk reaksjon                                                                                                  |
| <i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i> |                                                                                                                     |
| Vanlige:                                             | hypertriglyseridemi, hyperglykemi                                                                                   |
| <i>Psykiatriske lidelser:</i>                        |                                                                                                                     |
| Vanlige:                                             | søvnløshet, unormale drømmer                                                                                        |
| <i>Nevrologiske sykdommer:</i>                       |                                                                                                                     |
| Svært vanlige:                                       | hodepine                                                                                                            |
| Vanlige:                                             | svimmelhet                                                                                                          |
| <i>Gastrointestinale sykdommer:</i>                  |                                                                                                                     |
| Svært vanlige:                                       | diaré, kvalme                                                                                                       |
| Vanlige:                                             | forhøyet amylase, inkludert forhøyet pankreatisk amylase, forhøyet serumlipase, oppkast, abdominalsmerter, dyspepsi |

| Frekvens                                                          | Emtricitabin                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>                           |                                                                                                                                                   |
| Vanlige:                                                          | forhøyet serum-aspartataminotransferase (ASAT) og/eller forhøyet serum- ALAT, hyperbilirubinemi                                                   |
| <i>Hud- og underhudssykdommer:</i>                                |                                                                                                                                                   |
| Vanlige:                                                          | vesikulobulløse utslett, pustuløse utslett, makulopapulære utslett, utslett, pruritus, urticaria, misfarget hud (økt pigmentering) <sup>1,2</sup> |
| Mindre vanlige:                                                   | angioødem <sup>3</sup>                                                                                                                            |
| <i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>                 |                                                                                                                                                   |
| Svært vanlige:                                                    | forhøyet kreatinkinase                                                                                                                            |
| <i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i> |                                                                                                                                                   |
| Vanlige:                                                          | smerte, asteni                                                                                                                                    |

<sup>1</sup> Se pkt. 4.8, *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger* for ytterligere detaljer.

<sup>2</sup> Anemi var vanlig og misfarget hud (økt pigmentering) var svært vanlig når emtricitabin ble administrert til pediatriske pasienter (se pkt. 4.8, *Pediatrisk populasjon*).

<sup>3</sup> Denne bivirkningen ble identifisert ved overvåkning etter markedsføring, men ikke sett i randomiserte kontrollerte kliniske studier med voksne eller i kliniske studier av emtricitabin med pediatriske pasienter med hiv. Frekvenskategorien for mindre vanlige ble estimert fra en statistisk beregning basert på det totale antallet pasienter eksponert for emtricitabin i disse kliniske studiene (n = 1563).

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Misfarget hud (økt pigmentering):* Misfarget hud, som manifesterer seg som hyperpigmentering, i hovedsak på håndflater og/eller fotsåler, var vanligvis mild, asymptomatisk og lite klinisk signifikant. Mekanismen er ukjent.

*Metabolske parametre:* Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

*Immunreaktiveringssyndrom:* Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

*Osteonekrose:* Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksponering overfor CART. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

### Pediatrisk populasjon

Vurderingen av bivirkninger hos pediatriske pasienter ut fra data fra kliniske studier er basert på erfaringer fra tre pediatriske studier (n = 169), der behandlingsnaive (n = 123) og behandlingserfarne (n = 46) hiv-infiserte pediatriske pasienter på mellom 4 måneder og 18 år fikk behandling med emtricitabin i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.

I tillegg til de bivirkningene som ble rapportert hos voksne (se pkt. 4.8, *Tabulert oppsummering av bivirkninger*), ble følgende bivirkninger oftere observert hos pediatriske pasienter: anemi var vanlig (9,5 %), og misfarget hud (økt pigmentering) var svært vanlig (31,8 %) hos pediatriske pasienter.

### Andre spesielle populasjoner

*Eldre:* Emtriva er ikke studert hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter med Emtriva (se pkt. 4.2).

*Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:* Emtricitabin elimineres ved utskilling i nyrene, og eksponeringen for emtricitabin øker betydelig hos pasienter med nyreinsuffisiens. Det er nødvendig å justere dosen eller doseringsintervallet hos alle pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

*Pasienter som samtidig er infisert med hiv og HBV:* Bivirkningsprofilen hos pasienter som samtidig er infisert med HBV, ligner den som er observert hos pasienter infisert med hiv uten samtidig infeksjon med HBV. Som en kan forvente hos denne pasientpopulasjonen, oppstod derimot økninger i ASAT og ALAT hyppigere enn hos den øvrige hiv-infiserte populasjonen.

*Forverring av hepatitt etter seponering av behandling:* Hos hiv-infiserte pasienter som samtidig er infisert med HBV, kan det forekomme forverring av hepatitt etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Administrasjon av opptil 1200 mg emtricitabin har vært forbundet med bivirkningene oppført ovenfor (se pkt. 4.8).

Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet, og standard støttebehandling gis om nødvendig.

Opptil 30 % av emtricitabindosen kan fjernes ved hemodialyse. Det er ikke kjent om emtricitabin kan fjernes ved peritoneal dialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Nukleosid og nukleotid revers transkriptasehemmere, ATC-kode: J05AF09

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Emtricitabin er et syntetisk nukleosidanalogue av cytidin med aktivitet som er spesifikk for hiv-1, hiv-2 og HBV.

Emtricitabin fosforyleres av cellulære enzymer og danner emtricitabin 5'-trifosfat som kompetitivt hemmer hiv-1 revers transkriptase, noe som fører til DNA-kjedeterminering. Emtricitabin er en svak hemmer av mammalsk DNA-polymerase  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\epsilon$  og mitokondrial DNA-polymerase  $\gamma$ .

Emtricitabin viste ikke cytotoxiskitet ovenfor perifere mononukleære blodceller (PBMC), etablerte lymfocyt- og monocytmakrofag cellelinjer eller benmargprogenitorceller *in vitro*. Det var ikke tegn til mitokondrietoksiskitet *in vitro* eller *in vivo*.

*Antiviral aktivitet in vitro:* IC<sub>50</sub>-verdien for emtricitabin mot laboratorie- og kliniske isolater av hiv-1 var i området 0,0013 til 0,5  $\mu\text{mol/l}$ . I kombinasjonsstudier av emtricitabin sammen med proteasehemmere, nukleosid-, nukleotid- og ikke-nukleosid-analogue hemmere av hiv-revers transkriptase ble additive til synergistiske effekter sett. De fleste av disse kombinasjonene er ikke studert hos mennesker.

Ved testing for aktivitet mot laboriestammer av HBV, var IC<sub>50</sub>-verdien for emtricitabin i området 0,01 til 0,04  $\mu\text{mol/l}$ .

*Resistens:* Hiv-1-resistensen mot emtricitabin utvikles som et resultat av endringer ved kodon 184 av hiv-revers transkriptase, noe som forårsaker at metionin endres til valin (et isoleucinintermediat er også observert). Denne hiv-1-mutasjonen ble observert *in vitro* og hos hiv-1-infiserte pasienter.

Emtricitabin-resistente virus var kryssresistente mot lamivudin, men beholdt sensitiviteten for andre nukleosid revers transkriptasehemmere (NRTI) (zidovudin, stavudin, tenofovir, abakavir og didanosin), alle ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI) og alle proteasehemmere. Virus som er resistente mot zidovudin, didanosin og NNRTIer beholdt sensitiviteten for emtricitabin ( $IC_{50} = 0,002 \mu\text{mol/l}$  til  $0,08 \mu\text{mol/l}$ ).

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Emtricitabin i kombinasjon med andre antiretrovirale midler, inkludert nukleosidanaloger, ikke-nukleosidanaloger og proteasehemmere, har vist seg å være effektiv til behandling av hiv-infeksjon hos behandlingsnaive pasienter og behandlingserfarne pasienter med stabil virologisk kontroll. Det foreligger ikke erfaringer fra bruk av emtricitabin hos pasienter, der det aktuelle behandlingsregimet er mislykket eller der flere behandlingsregimer har vært mislykket.

Hos antiretroviral-behandlingsnaive voksne var emtricitabin signifikant bedre enn stavudin når begge legemidler ble tatt samtidig med didanosin og efavirenz over 48 uker. Fenotypiske analyser viste ingen signifikante endringer i emtricitabinfølsomhet med mindre M184V/I-mutasjon hadde utviklet seg.

Hos behandlingserfarne voksne i en virologisk stabil fase var emtricitabin, i kombinasjon med et NRTI (enten stavudin eller zidovudin) og en proteasehemmer eller en NNRTI, ikke dårligere enn lamivudin med henblikk på andel respondere ( $< 400$  kopier/ml) i 48 uker (77 % emtricitabin, 82 % lamivudin). Dessuten ble i en annen studie behandlingserfarne voksne på et stabilt proteasehemmer-basert høy-aktiv antiretroviral terapi (HAART) regime randomisert til et regime på en gang per dag, inneholdende emtricitabin, eller fortsette med det daglige proteasehemmer-baserte HAART-regimet. Etter 48 ukers behandling viste regimet inneholdende emtricitabin en tilsvarende andel av pasienter med hiv RNA  $< 400$  kopier/ml (94 % emtricitabin sammenlignet med 92 %) og en større andel av pasienter med hiv RNA  $< 50$  kopier/ml (95 % emtricitabin sammenlignet med 87 %) sammenlignet med pasientene som fortsatte med det proteasehemmer-baserte HAART-regimet.

#### Pediatrisk populasjon

Hos spedbarn og barn eldre enn 4 måneder oppnådde, eller opprettholdt, hoveddelen av pasientene komplett undertrykkelse av plasma-hiv-1 RNA gjennom 48 uker (89 % oppnådde  $\leq 400$  kopier/ml og 77 % oppnådde  $\leq 50$  kopier/ml).

Det foreligger ingen klinisk erfaring fra bruk av emtricitabin hos spedbarn under 4 måneder.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

#### Absorpsjon

Emtricitabin absorberes raskt og omfattende etter oral administrasjon med maksimale plasmakonsentrasjoner 1 til 2 timer etter dosering. Hos 20 hiv-infiserte forsøkspersoner som fikk 200 mg emtricitabin som harde kapsler daglig, var maksimale plasmakonsentrasjoner ( $C_{\max}$ ) av emtricitabin ved likevekt, minimale konsentrasjoner ( $C_{\min}$ ) og areal under plasmakonsentrasjon mot tid-kurven ved et doseringsintervall på 24 timer (AUC), henholdsvis  $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,09 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$  og  $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g} \cdot \text{time/ml}$ . De minimale konsentrasjonene ved likevekt nådde plasmanivåer omtrent 4 ganger over *in vitro*  $IC_{90}$ -verdier for anti-hiv-aktivitet.

Den absolutte biotilgjengeligheten av emtricitabin til Emtriva 200 mg harde kapsler ble anslått til å være 93 %, og den absolutte biotilgjengeligheten til Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning ble anslått til å være 75 %.

I en pilotstudie hos barn og en definitiv bioekvivalensstudie hos voksne, viste Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning å ha ca. 80 % av biotilgjengeligheten til Emtriva 200 mg harde kapsler. Årsaken til denne forskjellen er ukjent. På grunn av denne forskjellen i biotilgjengelighet vil 240 mg

emtricitabin gitt i form av mikstur, oppløsning, gi tilsvarende plasmanivåer som sett etter inntak av en 200 mg emtricitabin hard kapsel. Derfor kan barn som veier minst 33 kg ta enten en 200 mg hard kapsel daglig eller miksturen, oppløsning opptil en maksimal dose på 240 mg (24 ml) en gang per dag.

Administrasjon av Emtriva 200 mg harde kapsler sammen med et måltid med høyt fettinnhold eller administrasjon av Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning sammen med et måltid med lavt eller høyt fettinnhold påvirket ikke den systemiske eksponeringen ( $AUC_{0-\infty}$ ) for emtricitabin. Derfor kan Emtriva 200 mg harde kapsler og Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning tas med eller uten mat.

### Distribusjon

Bindingen av emtricitabin til humane plasmaproteiner *in vitro* var < 4 % og i området 0,02-200 µg/ml uavhengig av konsentrasjonen. Det gjennomsnittlige konsentrasjonsforholdet for plasma til blod var omtrent 1,0, og det gjennomsnittlige konsentrasjonsforholdet for sperma til plasma var omtrent 4,0.

Tilsynelatende distribusjonsvolum etter intravenøs administrasjon av emtricitabin var  $1,4 \pm 0,3$  l/kg, noe som antyder at emtricitabin fordeles i stort omfang i hele kroppen til både intracellulære og ekstracellulære væskerom.

### Biotransformasjon

Metabolismen av emtricitabin er begrenset. Biotransformasjonen av emtricitabin omfatter oksidering av tiolgruppen med dannelse av 3'-sulfoksiddiastereomerer (omtrent 9 % av dosen) og konjugering med glukuronsyre med dannelse av 2'-O-glukuronid (omtrent 4 % av dosen).

Emtricitabin hemmet ikke metabolismen *in vitro* mediert av noen av følgende humane CYP450-isoenzymer: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4.

Emtricitabin hemmet heller ikke uridin-5'-difosfoglukuronyltransferase, enzymet som er ansvarlig for glukuronidering.

### Eliminasjon

Emtricitabin utskilles hovedsakelig i nyrene med komplett gjenfinning av dosen oppnådd i urin (omtrent 86 %) og feces (omtrent 14 %). Tretten prosent av emtricitabindosen ble gjenfunnet i urinen som tre metabolitter. Systemisk clearance av emtricitabin var gjennomsnittlig 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). Etter oral administrasjon er eliminasjonshalveringstiden av emtricitabin omtrent 10 timer.

### Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til emtricitabin er proporsjonal med dose over dose-området på 25-200 mg etter enkelt eller gjentatt administrasjon.

*Intracellulær farmakokinetikk:* Ved en klinisk studie var den intracellulære halveringstiden til emtricitabin-trifosfat i PBMC-er 39 timer. Intracellulære trifosfatnivåer økte med dosen, men nådde et platå ved doser på 200 mg eller større.

### Voksne med nyreinsuffisiens

De farmakokinetiske parameterne ble bestemt etter administrasjon av en enkelt dose på 200 mg emtricitabin harde kapsler til 30 ikke-hiv-infiserte forsøkspersoner med varierende grad av nyreinsuffisiens. Forsøkspersonene ble delt inn i henhold til baseline kreatininclearance (> 80 ml/min som normal funksjon, 50-80 ml/min som mild svekkelse, 30-49 ml/min som moderat svekkelse, < 30 ml/min som alvorlig svekkelse, < 15 ml/min alvorlig nyresvikt som krever hemodialyse).

Systemiske emtricitabineksponering (gjennomsnittsverdien  $\pm$  standardavvik) økte fra  $11,8 \pm 2,9$  µg·time/ml hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon til  $19,9 \pm 1,1$ ,  $25,0 \pm 5,7$  og  $34,0 \pm 2,1$  µg·time/ml, hos pasienter med henholdsvis mild, moderat og alvorlig nyresvikt.

Hos pasienter med ESRD på hemodialyse ble omtrent 30 % av emtricitabindosen gjenfunnet i dialysat over en dialyseperiode på 3 timer som hadde startet innen 1,5 timer etter emtricitabindosering (blodstrømhastighet på 400 ml/min og flythastighet for dialysat på omtrent 600 ml/min).

#### Leverinsuffisiens

Farmakokinetikken til emtricitabin har ikke vært studert hos forsøkspersoner som ikke er infisert med HBV med varierende grad av leverinsuffisiens. Farmakokinetikken til emtricitabin generelt hos HBV-infiserte forsøkspersoner var tilsvarende som hos friske og hiv-infiserte forsøkspersoner.

#### Alder

Farmakokinetiske data er ikke tilgjengelig for eldre pasienter (over 65 år).

#### Kjønn

Selv om gjennomsnittlig  $C_{\max}$  og  $C_{\min}$  var omtrent 20 % høyere og gjennomsnittlig AUC var 16 % høyere hos kvinner sammenlignet med menn, ble ikke denne differansen ansett som klinisk signifikant.

#### Etnisk tilhørighet

Ingen klinisk viktige farmakokinetiske forskjeller på grunn av etnisk tilhørighet er identifisert.

#### Pediatrisk populasjon

Generelt sett er farmakokinetikken til emtricitabin hos spedbarn, barn og ungdom (mellom 4 måneder og 18 år) tilsvarende den som ses hos voksne.

Gjennomsnittlig AUC hos 77 spedbarn, barn og ungdom som fikk 6 mg/kg emtricitabin en gang per dag i form av mikstur, oppløsning eller 200 mg emtricitabin i form av harde kapsler en gang per dag var tilsvarende en gjennomsnittlig AUC på 10,0  $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$  hos 20 voksne som fikk 200 mg harde kapsler en gang per dag.

I en åpen, ikke-sammenlignende studie, ble det innhentet farmakokinetiske data fra 20 nyfødte med hiv-infiserte mødre. Disse nyfødte fikk to 4-dagers behandlinger med emtricitabin mikstur, oppløsning, mellom første leveuke og 3-månedersalderen med én dose på 3 mg/kg daglig. Dette er halvparten av dosen som er godkjent for spedbarn som er 4 måneder eller eldre (6 mg/kg). Det tilsynelatende totale kroppsclearance ved likevekt (CL/F) økte med alderen over 3-månedersperioden med korresponderende reduksjon i AUC. Eksponeringen av emtricitabin (AUC) i plasma hos spedbarn opptil 3-månedersalderen som fikk 3 mg/kg emtricitabin én gang daglig tilsvarte det som ble observert ved bruk av daglige doser på 6 mg/kg hos hiv-infiserte voksne og barn på 4 måneder og eldre.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data for emtricitabin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksitet.



## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

Sukkerspinnsmak  
Dinatriumedetat  
Saltsyre  
Metylparahydroksybenzoat (E218)  
Propylenglykol  
Propylparahydroksybenzoat (E216)  
Natriumhydroksid  
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat  
Paraoransje (E110)  
Renset vann  
Xylitol (E967)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

Etter første åpning: 45 dager.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).

Etter åpning: Oppbevares ved høyst 25°C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Ravfarget flaske av polyetylentereftalat (PET) med barnesikret lukkeanordning. Pakningen inneholder også et 30 ml målebeger av polypropylen med 1,0 ml målestreker. Flasken inneholder 170 ml oppløsning.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Pasientene skal opplyses om at all oppløsning som er igjen i flasken 45 dager etter åpning bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller leveres tilbake til apoteket.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/261/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. oktober 2003

Dato for siste fornyelse: 22. september 2008

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Innehaveren av denne markedsføringstillatelsen må informere EU-kommisjonen om markedsføringsplanene for legemidlet som er godkjent i henhold til dette vedtaket.

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

|                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE</b><br><b>TEKST TIL BOKS OG ESKE</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>1.     LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|--------------------------------|

Emtriva 200 mg harde kapsler  
emtricitabin

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>2.     DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)</b> |
|---------------------------------------------|

Hver harde kapsel inneholder 200 mg emtricitabin.

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>3.     LISTE OVER HJELPESTOFFER</b> |
|----------------------------------------|

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| <b>4.     LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)</b> |
|-------------------------------------------------------------|

30 harde kapsler.

|                                               |
|-----------------------------------------------|
| <b>5.     ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)</b> |
|-----------------------------------------------|

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

|                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6.     ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|

Oppbevares utilgjengelig for barn.

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>7.     EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER</b> |
|----------------------------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>8.     UTLØPSDATO</b> |
|--------------------------|

EXP

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>9.     OPPBEVARINGSBETINGELSER</b> |
|---------------------------------------|

|                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10.    EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/261/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Emtriva [kun på ytre emballasje]

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

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



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**  
**TEKST TIL BLISTERPAKNINGENS ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Emtriva 200 mg harde kapsler  
emtricitabin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 200 mg emtricitabin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 harde kapsler.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/261/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Emtriva [kun på ytre emballasje]

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

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

|                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP<br/>BLISTERPAKNING</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>1.     LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|--------------------------------|

Emtriva 200 mg harde kapsler  
emtricitabin

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>2.     NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|----------------------------------------------------------------|

Gilead Sciences Ireland UC

|                          |
|--------------------------|
| <b>3.     UTLØPSDATO</b> |
|--------------------------|

EXP

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>4.     PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|---------------------------------|

Lot

|                     |
|---------------------|
| <b>5.     ANNET</b> |
|---------------------|

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**  
**TEKST TIL FLASKE OG ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning  
emtricitabin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml inneholder 10 mg emtricitabin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder E110, E216, E218, natrium og propylenglykol, se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

170 ml mikstur, oppløsning.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Etter åpning: Oppløsningen skal brukes innen 45 dager. En bør skrive opp datoen da legemidlet ble tatt ut av kjøleskap på pakningen.

Åpnet:

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Etter åpning: Oppbevares ved høyst 25°C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/261/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Emtriva [kun på ytre emballasje]

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

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

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Emtriva 200 mg harde kapsler emtricitabin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Emtriva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Emtriva
3. Hvordan du bruker Emtriva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Emtriva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Emtriva er og hva det brukes mot

**Emtriva er en behandling for hiv** (humant immunsviktvirus)-infeksjon hos voksne, barn og spedbarn 4 måneder eller eldre. Emtriva 200 mg harde kapsler er **bare egnet for pasienter som veier minst 33 kg**. Emtriva mikstur, oppløsning er tilgjengelig for pasienter som har vanskeligheter med å svelge Emtriva harde kapsler.

**Emtriva inneholder virkestoffet *emtricitabin*.** Dette virkestoffet er et *antiretroviralt* legemiddel som brukes til behandling av hiv-infeksjon. Emtricitabin er en *nukleosid revers transkriptase-hemmer* (NRTI) som virker ved å gripe inn i den normale virkningen til et enzym (revers transkriptase) som er av avgjørende betydning for at hiv-viruset skal kunne reprodusere seg selv. Emtriva kan senke mengden av hiv i blodet (virusmengde). Det kan også hjelpe til med å øke det antallet av T-celler som kalles CD4-celler. Emtriva skal alltid brukes sammen med andre legemidler ved behandling av hiv-infeksjon.

**Dette legemidlet helbreder ikke hiv-infeksjon.** Mens du tar Emtriva kan du fremdeles utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med hiv-infeksjon.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Emtriva

##### Bruk ikke Emtriva

- **Dersom du er allergisk** overfor emtricitabin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

→ **Informér lege omgående dersom dette er tilfelle for deg.**

##### Advarsler og forsiktighetsregler

- **Informér legen din dersom du har hatt nyresykdommer**, eller hvis prøver har vist problemer med nyrene dine. Før du begynner behandlingen kan legen din be om blodprøver for å vurdere nyrefunksjonen, og kan be deg ta kapslene sjeldnere eller foreskrive Emtriva mikstur,

oppløsning. Legen din kan også be om blodprøver i løpet av behandlingen for å overvåke nyrene dine.

- **Informér legen din dersom du er over 65 år.** Bruk av Emtriva er ikke studert hos pasienter over 65 år. Hvis du er eldre enn dette og foreskrives Emtriva, vil legen din følge deg nøye opp.
- **Informér legen din dersom du tidligere har hatt leversykdommer, inkludert hepatitt.** Pasienter med leversykdommer, inkludert kronisk hepatitt B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har høyere risiko for alvorlige og potensielt dødelige leverkomplikasjoner. Hvis du har en hepatitt B-infeksjon, vil din lege vurdere nøye hvilket behandlingsregime som er det beste for deg. Hvis du tidligere har hatt en leversykdom eller kronisk hepatitt B-infeksjon, kan det være nødvendig for legen din å ta blodprøver for å overvåke leverfunksjonen nøye.
- **Se opp for infeksjoner.** Hvis du har langtkommet hiv-sykdom (AIDS) og en annen infeksjon, kan du utvikle betennelse eller forverring av symptomene på infeksjon når du starter behandling med Emtriva. Dette kan bety at kroppens forbedrede immunsystem bekjemper infeksjonen. **Informér lege omgående** dersom du legger merke til tegn på infeksjon eller betennelse rett etter at du begynner å bruke Emtriva.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

- **Benproblemer.** Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelingsproblemer. Informér legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

## Barn og ungdom

**Ikke gi Emtriva til spedbarn under 4 måneder.**

## Andre legemidler og Emtriva

**Du bør ikke ta Emtriva** hvis du allerede tar andre legemidler som inneholder emtricitabin eller lamivudin, som også er brukt i behandlingen av hiv-infeksjon, med mindre dette er anbefalt av legen din.

**Snakk med lege eller apotek** dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

**Ikke avslutt behandlingen uten først å kontakte legen din.**

## Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.



Hvis du har tatt Emtriva i løpet av svangerskapet, vil legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot hiv risikoen for bivirkninger.

**Du må ikke amme hvis du bruker Emtriva.** Dette skyldes at virkestoffet i dette legemidlet utskilles i morsmelk.

Kvinner som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du **snakke med legen så snart som mulig.**

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Emtriva kan forårsake svimmelhet. Hvis du føler deg svimmel når du bruker Emtriva, **må du ikke kjøre bil** eller bruke verktøy eller maskiner.

### **3. Hvordan du bruker Emtriva**

- **Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg.** Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### **Den anbefalte dosen er:**

- **Voksne: én 200 mg hard kapsel per dag, samtidig med eller utenom mat.** Svelg de harde kapslene sammen med et glass vann.
- **Til barn og ungdom opptil 18 år,** som veier minst 33 kg, og som kan svelge harde kapsler: én 200 mg hard kapsel per dag samtidig med eller utenom mat.

Til spedbarn over 4 måneder, barn, pasienter som ikke kan svelge harde kapsler og pasienter med nyreproblemer, er Emtriva tilgjengelig som mikstur, oppløsning. Dersom du har problemer med å svelge kapslene, snakk med legen din.

- **Ta alltid den dosen legen din anbefaler.** Dette er for å være sikker på at legemidlet er så effektivt som mulig og for å redusere utviklingen av resistens mot behandlingen. Du må ikke endre dosen, med mindre legen din ber deg om det.
- Legen din kan be deg ta Emtriva sjeldnere **hvis du har problemer med nyrene.**
- **Legen din foreskriver Emtriva sammen med andre antiretrovirale legemidler.** Vennligst se pakningsvedleggene for de andre antiretrovirale legemidlene for veiledning om hvordan disse medisinene skal tas.

#### **Dersom du tar for mye av Emtriva**

Dersom du ved et uhell tar for mange Emtriva harde kapsler, må du kontakte legen din eller nærmeste legevakt for råd. Ta med deg esken, slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

#### **Dersom du har glemt å ta Emtriva**

Det er viktig at du ikke går glipp av noen doser med Emtriva.

**Om du går glipp av en dose Emtriva og det er mindre enn 12 timer siden den vanligvis skulle vært tatt,** ta den så raskt som mulig, og ta så neste dose til vanlig tid.

**Hvis det snart er tid for å ta den neste dosen (mindre enn 12 timer til),** skal du ikke ta den dosen du gikk glipp av. Vent, og ta så neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt hard kapsel.

### **Hvis du kaster opp**

**Hvis du kaster opp mindre enn en time etter at du tok Emtriva,** ta en ny kapsel. Du trenger ikke å ta en ny kapsel hvis du kaster opp mer enn en time etter at du har tatt Emtriva.

### **Dersom du avbryter behandling med Emtriva**

- **Ikke avbryt behandlingen med Emtriva uten å snakke med legen din.** Hvis behandlingen med Emtriva avsluttes, kan effekten av det anti-hiv-regimet som legen din anbefaler, bli redusert. Kontakt legen din før du slutter, særlig hvis du opplever bivirkninger eller har en annen sykdom. Kontakt lege på nytt før du begynner å ta Emtriva-kapslene igjen.
- **Hvis du har både hiv-infeksjon og hepatitt B,** er det spesielt viktig at du ikke avslutter Emtriva-behandlingen uten først å ha diskutert dette med legen din. Noen pasienter har hatt blodprøver eller symptomer som viste at hepatitten ble verre etter at de sluttet med Emtriva. Det kan være nødvendig med regelmessige blodprøver i flere måneder etter avsluttet behandling. Hos pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å stoppe behandlingen da dette kan føre til at hepatitten forverres hos enkelte pasienter.

Informér legen din omgående om nye eller uvanlige symptomer du legger merke til etter avsluttet behandling, spesielt med hensyn til symptomer som normalt er forbundet med din hepatitt B-infeksjon.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Informér lege dersom du får noen av disse bivirkningene:**

### **De hyppigste bivirkningene**

Følgende bivirkninger er **svært vanlige** (disse kan ramme minst 10 av 100 pasienter):

- hodepine, diaré, kvalme
- muskelsmerter og -svikkelser (hvis kreatininkinasenivået i blodet økes)

### **Andre mulige bivirkninger**

Følgende bivirkninger er **vanlige** (disse kan ramme opptil 10 av 100 pasienter):

- svimmelhet, svakhet, søvnproblemer, unormale drømmer
- oppkast, fordøyelsesbesvær som fører til ubehag etter måltider, magesmerter
- utslett (inkludert røde flekker og områder der det iblant kan oppstå blemmer eller hevelser på huden), som kan være allergiske reaksjoner, kløe, endret hudfarge, inkludert mørkere hudflekker
- smerter

*Tester kan også vise:*

- lavt antall hvite blodlegemer (en reduksjon i antallet hvite blodlegemer kan gjøre deg mer mottakelig for infeksjoner)
- økt triglyseridnivå (fettsyrer), økt mengde av gallepigment eller sukker i blodet
- problemer med lever og bukspyttkjertel

Følgende bivirkninger er **mindre vanlige** (disse kan ramme opptil 1 av 100 pasienter):

- anemi (lavt antall røde blodlegemer)
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals

### **Andre mulige bivirkninger**

Hos barn som fikk emtricitabin var også **endringer i hudfargen**, inkludert mørkere hudflekker, en svært vanlig bivirkning og **anemi** (lavt antall røde blodlegemer) en vanlig bivirkning. Hvis produksjonen av røde blodlegemer blir redusert, kan barnet få symptomer på tretthet eller kortpustethet.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Emtriva**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen, blisterpakningen og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Emtriva**

- **Virkestoff er** *emtricitabin*. Hver Emtriva harde kapsel inneholder 200 mg emtricitabin.
- **Andre innholdsstoffer er:**

*Kapselinnhold:* mikrokrystallinsk cellulose (E460), krysspovidon, magnesiumstearat (E572), povidon (E1201)

*Kapselskall:* gelatin, indigotin (E132), titandioksid (E171)

*Trykkfarge som inneholder:* svart jernoksid (E172), skjellakk (E904)

## **Hvordan Emtriva ser ut og innholdet i pakningen**

Emtriva harde kapsler har en hvit, ugjennomsiktig hoveddel med en lyseblå, ugjennomsiktig hette. Hver kapsel er påtrykt "200 mg" på hetten og "GILEAD" og [Gileads logo] på hoveddelen med svart trykkfarge. Emtriva leveres i bokser eller blisterpakninger med 30 kapsler.

Emtriva er også tilgjengelig som mikstur, oppløsning til bruk hos barn og spedbarn 4 måneder eller eldre, pasienter som har svelgeproblemer og pasienter med nyreproblemer. Det er et eget pakningsvedlegg for Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning.

## **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

## **Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning emtricitabin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Emtriva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Emtriva
3. Hvordan du bruker Emtriva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Emtriva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Emtriva er og hva det brukes mot

**Emtriva er en behandling for hiv** (humant immunsviktvirus)-infeksjon hos voksne, barn og spedbarn 4 måneder eller eldre. Emtriva mikstur, oppløsning er spesielt egnet for pasienter som har vanskeligheter med å svelge Emtriva harde kapsler.

**Emtriva inneholder virkestoffet *emtricitabin*.** Dette virkestoffet er et *antiretroviralt* legemiddel som brukes til behandling av hiv-infeksjon. Emtricitabin er en *nukleosid revers transkriptase-hemmer* (NRTI) som virker ved å gripe inn i den normale virkningen til et enzym (revers transkriptase) som er av avgjørende betydning for at hiv-viruset skal kunne reproducere seg selv. Emtriva kan senke mengden av hiv i blodet (virusmengde). Det kan også hjelpe til med å øke det antallet av T-celler som kalles CD4-celler. Emtriva skal alltid brukes sammen med andre legemidler ved behandling av hiv-infeksjon.

**Dette legemidlet helbreder ikke hiv-infeksjon.** Mens du tar Emtriva kan du fremdeles utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med hiv-infeksjon.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Emtriva

##### Bruk ikke Emtriva

- **Dersom du er allergisk** overfor emtricitabin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

→ **Informér lege omgående dersom dette er tilfelle for deg.**

##### Advarsler og forsiktighetsregler

- **Informér legen din dersom du har hatt nyresykdommer,** eller hvis prøver har vist problemer med nyrene dine. Før du begynner behandlingen kan legen din be om blodprøver for å vurdere nyrefunksjonen, og kan be deg ta en redusert dose av Emtriva mikstur, oppløsning eller

foreskrive Emtriva harde kapsler. Legen din kan også be om blodprøver i løpet av behandlingen for å overvåke nyrene dine.

- **Informér legen din dersom du er over 65 år.** Bruk av Emtriva er ikke studert hos pasienter over 65 år. Hvis du er eldre enn dette og foreskrives Emtriva, vil legen din følge deg nøye opp.
- **Informér legen din dersom du tidligere har hatt leversykdommer, inkludert hepatitt.** Pasienter med leversykdommer, inkludert kronisk hepatitt B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har høyere risiko for alvorlige og potensielt dødelige leverkomplikasjoner. Hvis du har en hepatitt B-infeksjon, vil din lege vurdere nøye hvilket behandlingsregime som er det beste for deg. Hvis du tidligere har hatt en leversykdom eller kronisk hepatitt B-infeksjon, kan det være nødvendig for legen din å ta blodprøver for å overvåke leverfunksjonen nøye.
- **Se opp for infeksjoner.** Hvis du har langtkommet hiv-sykdom (AIDS) og en annen infeksjon, kan du utvikle betennelse eller forverring av symptomene på infeksjon når du starter behandling med Emtriva. Dette kan bety at kroppens forbedrede immunsystem bekjemper infeksjonen. **Informér lege omgående** dersom du legger merke til tegn på infeksjon eller betennelse rett etter at du begynner å bruke Emtriva.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

- **Benproblemer.** Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informér legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

## Barn og ungdom

**Ikke gi Emtriva til spedbarn under 4 måneder.**

## Andre legemidler og Emtriva

**Du bør ikke ta Emtriva** hvis du allerede tar andre legemidler som inneholder emtricitabin eller lamivudin, som også er brukt i behandlingen av hiv-infeksjon, med mindre dette er anbefalt av legen din.

**Snakk med lege eller apotek** dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

**Ikke avslutt behandlingen uten først å kontakte legen din.**

## Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du har tatt Emtriva i løpet av svangerskapet, vil legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot hiv risikoen for bivirkninger.

**Du må ikke amme hvis du bruker Emtriva.** Dette skyldes at virkestoffet i dette legemidlet utskilles i morsmelk.

Kvinner som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du **snakke med legen så snart som mulig**.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Emtriva kan forårsake svimmelhet. Hvis du føler deg svimmel når du bruker Emtriva, **må du ikke kjøre bil** eller bruke verktøy eller maskiner.

### **Emtriva mikstur, oppløsning inneholder:**

Paraoransje (E110) kan forårsake allergiske reaksjoner. Metylparahydroksybenzoat (E218) og propylparahydroksybenzoat (E216) kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund). Dette legemidlet inneholder 38 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver dose på 24 ml. Dette tilsvarer 1,8 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Dette legemidlet inneholder også 480 mg propylenglykol per 24 ml (maksimal enkeltdose). Dette tilsvarer maksimalt 12 mg/kg/dag.

## **3. Hvordan du bruker Emtriva**

- **Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg.** Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Den anbefalte dosen er:**

- **Voksne:** Legen din vil gi deg beskjed om hvor mye Emtriva mikstur, oppløsning som skal tas. Emtriva mikstur, oppløsning kan tas samtidig med eller utenom mat.
- **Spedbarn, barn og ungdom som veier 40 kg eller mindre:** dosen av Emtriva 10 mg/ml mikstur, oppløsning beregnes i forhold til kroppsvekt. Eksempler på kroppsvekt og tilsvarende doser og volumer mikstur, oppløsning som skal tas hver dag finner du i tabellen under:

| Kroppsvekt (kg) | Per dag                   |                                                         |
|-----------------|---------------------------|---------------------------------------------------------|
|                 | Dose av emtricitabin (mg) | Hvor mye 10 mg/ml mikstur, oppløsning som skal tas (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                                                   |

Pass på at du forstår hvordan du skal måle og gi riktig mengde mikstur, oppløsning i forhold til pasientenes vekt. Bruk målebegeret som du finner i esken for å måle korrekt dose. Begeret har målestreker som viser hver ml av oppløsning.



Dersom du er usikker på hvor mye Emtriva du bør ta, spør din lege eller apotek.

- **Ta alltid den dosen legen din anbefaler.** Dette er for å være sikker på at legemidlet er så effektivt som mulig og for å redusere utviklingen av resistens mot behandlingen. Du må ikke endre dosen, med mindre legen din ber deg om det.
- Legen din kan be deg ta Emtriva sjeldnere **hvis du har problemer med nyrene.**
- **Legen din foreskriver Emtriva sammen med andre antiretrovirale legemidler.** Vennligst se pakningsvedleggene for de andre antiretrovirale legemidlene for veiledning om hvordan disse medisinene skal tas.

Emtriva er også tilgjengelig som harde kapsler. Disse er bare egnet for pasienter som veier minst 33 kg og som kan svelge harde kapsler. Blodnivåene som oppnås etter å ha tatt en Emtriva 200 mg hard kapsel tilsvarer de nivåene som oppnås etter å ha tatt 24 ml mikstur, oppløsning. Dersom du ønsker å skifte fra Emtriva mikstur, oppløsning til Emtriva harde kapsler, snakk med lege.

### **Dersom du tar for mye av Emtriva**

Dersom du ved et uhell tar for mye Emtriva mikstur, oppløsning må du kontakte legen din eller nærmeste legevakt for råd. Ta med deg flasken med Emtriva mikstur, oppløsning slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

### **Dersom du har glemt å ta Emtriva**

Det er viktig at du ikke går glipp av noen doser med Emtriva.

**Om du går glipp av en dose Emtriva og det er mindre enn 12 timer siden den vanligvis skulle vært tatt,** ta den så raskt som mulig, og ta så neste dose til vanlig tid.

**Hvis det snart er tid for å ta den neste dosen (mindre enn 12 timer til),** skal du ikke ta den dosen du gikk glipp av. Vent, og ta så neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

### **Hvis du kaster opp**

**Hvis du kaster opp mindre enn en time etter at du tok Emtriva,** ta en ny dose. Du trenger ikke å ta en ny dose hvis du kaster opp mer enn en time etter at du har tatt Emtriva.

### **Dersom du avbryter behandling med Emtriva**

- **Ikke avbryt behandlingen med Emtriva uten å snakke med legen din.** Hvis behandlingen med Emtriva avsluttes, kan effekten av det anti-hiv-regimet som legen din anbefaler, bli redusert. Kontakt legen din før du slutter, særlig hvis du opplever bivirkninger eller har en annen sykdom. Kontakt lege på nytt før du begynner å ta Emtriva mikstur, oppløsning igjen.
- **Hvis du har både hiv-infeksjon og hepatitt B,** er det spesielt viktig at du ikke avslutter Emtriva-behandlingen uten først å ha diskutert dette med legen din. Noen pasienter har hatt blodprøver eller symptomer som viste at hepatitten ble verre etter at de sluttet med Emtriva. Det kan være nødvendig med regelmessige blodprøver i flere måneder etter avsluttet behandling. Hos pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å stoppe behandlingen da dette kan føre til at hepatitten forverres hos enkelte pasienter.

Informér legen din omgående om nye eller uvanlige symptomer du legger merke til etter avsluttet behandling, spesielt med hensyn til symptomer som normalt er forbundet med din hepatitt B-infeksjon.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Informér lege dersom du får noen av disse bivirkningene:**

##### De hyppigste bivirkningene

Følgende bivirkninger er **svært vanlige** (disse kan ramme minst 10 av 100 pasienter):

- hodepine, diaré, kvalme
- muskelsmerter og -sviktelser (hvis kreatininkinasenivået i blodet økes)

##### Andre mulige bivirkninger

Følgende bivirkninger er **vanlige** (disse kan ramme opptil 10 av 100 pasienter):

- svimmelhet, svakhet, søvnproblemer, unormale drømmer
- oppkast, fordøyelsesbesvær som fører til ubehag etter måltider, magesmerter
- utslett (inkludert røde flekker og områder der det iblant kan oppstå blemmer eller hevelser på huden), som kan være allergiske reaksjoner, kløe, endret hudfarge, inkludert mørkere hudflekker
- smerter

*Tester kan også vise:*

- lavt antall hvite blodlegemer (en reduksjon i antallet hvite blodlegemer kan gjøre deg mer mottakelig for infeksjoner)
- økt triglyseridnivå (fettsyrer), økt mengde av gallepigment eller sukker i blodet
- problemer med lever og bukspyttkjertel

Følgende bivirkninger er **mindre vanlige** (disse kan ramme opptil 1 av 100 pasienter):

- anemi (lavt antall røde blodlegemer)
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals

##### Andre mulige bivirkninger

Hos barn som fikk emtricitabin var også **endringer i hudfargen**, inkludert mørkere hudflekker, en svært vanlig bivirkning og **anemi** (lavt antall røde blodlegemer) en vanlig bivirkning. Hvis produksjonen av røde blodlegemer blir redusert, kan barnet få symptomer på tretthet eller kortpustethet.

##### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Emtriva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C) inntil åpning.

Oppbevares ved høyst 25°C etter åpning av flasken. Innholdet i flasken skal brukes opp innen 45 dager etter åpningen. En bør skrive datoen da legemidlet ble tatt ut av kjøleskap på pakningen.

Hvis det finnes igjen noe oppløsning i flasken etter 45 dager, bør dette destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller leveres tilbake til apoteket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Emtriva

- **Virkestoff er** *emtricitabin*. En ml med Emtriva mikstur, oppløsning inneholder 10 mg emtricitabin (10 mg/ml).
- **Andre innholdsstoffer er:** sukkerspinnsmak, dinatriumedetat, saltsyre, metylparahydroksybenzoat (E218), propylenglykol, propylparahydroksybenzoat (E216), natriumhydroksid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, paraoransje (E110), rensset vann, xylitol (E967).

### Hvordan Emtriva ser ut og innholdet i pakningen

Emtriva mikstur, oppløsning er en klar, oransj til mørk-oransj oppløsning som leveres i flasker som inneholder 170 ml sammen med et målebeger.

Emtriva er også tilgjengelig som harde kapsler. Disse er bare passende for pasienter som veier minst 33 kg og som kan svelge harde kapsler. Det er et eget pakningsvedlegg for Emtriva 200 mg harde kapsler.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

### Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).