

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtriva 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Emtricitabin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Jede Kapsel hat ein weißes Unterteil und ein hellblaues Oberteil mit den Abmessungen 19,4 mm x 6,9 mm. Auf jeder Kapsel ist in schwarzer Farbe auf dem Oberteil „200 mg“ und auf dem Unterteil „GILEAD“ sowie [Gilead-Logo] aufgedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern im Alter von 4 Monaten und darüber, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind, angewendet.

Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtriva bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapieversagen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und vorangegangene Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest - sofern verfügbar - könnte angebracht sein.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Dosierung

Emtriva 200 mg Hartkapseln kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Erwachsene: Die empfohlene Dosis Emtriva ist eine 200 mg-Hartkapsel, einmal täglich oral.

Wenn ein Patient die Einnahme von Emtriva um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Emtriva um mehr als 12 Stunden versäumt und es fast Zeit für die nächste Dosis ist, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Emtriva erbricht, sollte er eine weitere Dosis einnehmen. Wenn der Patient später als 1 Stunde nach der Einnahme von Emtriva erbricht, ist keine weitere Dosis erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 65 Jahren liegen keine Daten vor. Eine Anpassung der für Erwachsene empfohlenen Tagesdosis sollte allerdings nicht erforderlich sein, es sei denn, es liegt eine Niereninsuffizienz vor.

Niereninsuffizienz: Emtricitabin wird über die Niere eliminiert und die Exposition gegenüber Emtricitabin war bei Patienten mit Niereninsuffizienz signifikant erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Bei allen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min muss die Dosis bzw. das Dosisintervall angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1 dient als Richtlinie für die Anpassung des Dosisintervalls für die 200 mg-Hartkapseln in Abhängigkeit vom Ausmaß der Niereninsuffizienz. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Dosisintervall-Anpassungen auf alle 72 oder 96 Stunden bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min wurden nicht klinisch geprüft. Daher sollten bei diesen Patienten das klinische Ansprechen auf die Behandlung sowie die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Niereninsuffizienz können auch mit Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen therapiert werden, um eine niedrigere tägliche Dosis Emtricitabin zu geben. Bitte beachten Sie die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen.

Tabelle 1: Richtlinien zum Dosisintervall für die 200 mg-Hartkapseln, angepasst an die Kreatinin-Clearance

	Kreatinin-Clearance (ml/min)		
	≥ 30	15 – 29	< 15 (funktionale Anephrie, intermittierende Hämodialyse erforderlich)*
Empfohlenes Dosisintervall für 200 mg-Hartkapseln	Eine 200 mg-Hartkapsel alle 24 Stunden	Eine 200 mg-Hartkapsel alle 72 Stunden	Eine 200 mg-Hartkapsel alle 96 Stunden

* Ausgehend von einer dreistündigen Hämodialyse-Sitzung dreimal wöchentlich, die spätestens 12 h nach Anwendung der letzten Dosis Emtricitabin beginnt.

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD [end stage renal disease]), die mit anderen Dialyseverfahren behandelt werden, wie z. B. ambulante Peritonealdialyse, wurden nicht untersucht und eine Dosisempfehlung ist nicht möglich.

Leberinsuffizienz: Es liegen keine Daten vor, die eine Dosisempfehlung für Patienten mit Leberinsuffizienz ermöglichen. Auf Grund der minimalen Metabolisierung von Emtricitabin und der renalen Eliminationsroute ist es jedoch unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit Leberinsuffizienz eine Dosisanpassung erforderlich wird (siehe Abschnitt 5.2).

Sollte die Therapie mit Emtriva bei Patienten mit einer HIV/Hepatitis-B-Virus (HBV)-Koinfektion abgebrochen werden, müssen diese Patienten sorgfältig auf Anzeichen einer Exazerbation der Hepatitis überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche: Die empfohlene Dosis Emtriva für Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber und Jugendliche bis zu 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 33 kg, die Hartkapseln schlucken können, ist eine 200 mg-Hartkapsel einmal täglich oral.

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und nur sehr begrenzte Daten zur Sicherheit von Emtricitabin bei Kleinkindern unter 4 Monaten vor. Daher wird Emtriva nicht für die Anwendung bei Kleinkindern unter 4 Monaten empfohlen (pharmakokinetische Daten zu dieser Altersgruppe siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosisempfehlung für pädiatrische Patienten mit Niereninsuffizienz ermöglichen.

Art der Anwendung

Emtriva 200 mg Hartkapseln sollten einmal täglich zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Emtriva steht für Kleinkinder im Alter von 4 Monaten und darüber, für Kinder und Patienten, die keine Hartkapseln schlucken können, und für Patienten mit Niereninsuffizienz, auch in Form einer 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen zur Verfügung. Bitte beachten Sie in diesem Fall die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Auf Grund einer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit von Emtricitabin in den Darreichungsformen Hartkapseln und Lösung zum Einnehmen sollten 240 mg Emtricitabin in Form der Lösung zum Einnehmen zu ähnlichen Plasmakonzentrationen wie die Einnahme einer 200 mg-Hartkapsel Emtricitabin führen (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Emtricitabin wird nicht als Monotherapeutikum zur Behandlung einer HIV-Infektion empfohlen. Es muss in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden. Bitte beachten Sie auch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der anderen für die Kombinationstherapie angewendeten antiretroviralen Arzneimittel.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Emtriva darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Emtricitabin oder Lamivudin enthalten.

Opportunistische Infektionen

Patienten, die Emtricitabin oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können dennoch opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist auch weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.

Nierenfunktion

Emtricitabin wird hauptsächlich über die Niere durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die Exposition gegenüber Emtricitabin kann bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), die täglich 200 mg Emtricitabin als Hartkapseln oder 240 mg als Lösung zum Einnehmen anwenden, deutlich erhöht sein. Somit muss bei allen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min das Dosisintervall angepasst (bei Anwendung von Emtriva 200 mg Hartkapseln) oder die Tagesdosis Emtricitabin (bei Anwendung von Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen) reduziert werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Richtlinien zur Dosisintervall-Anpassung in Abschnitt 4.2 basieren auf pharmakokinetischen Daten nach einer einmaligen Gabe sowie Modellrechnungen und wurden nicht klinisch geprüft. Das klinische Ansprechen auf die Therapie sowie die Nierenfunktion müssen deshalb bei Patienten, bei denen Emtricitabin in längeren Dosisintervallen gegeben wird, engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Vorsicht ist geboten, wenn Emtricitabin gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, da sich in diesem Fall wegen der Konkurrenz um diesen Eliminationsweg die Serumkonzentration von Emtricitabin oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Leberfunktion

Patienten mit bestehender Leberfunktionsstörung einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis weisen häufiger Leberfunktionsstörungen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) auf und müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Patienten mit chronischer Hepatitis-B- oder -C-Infektion, die eine ART erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und potentiell tödliche hepatische Nebenwirkungen auf. Bei einer gleichzeitigen antiviralen Therapie der Hepatitis B oder C beachten Sie bitte auch die jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der angewendeten Arzneimittel.

Zeigen diese Patienten Anzeichen von Exazerbationen der Lebererkrankung, muss erwogen werden, die Behandlung zu unterbrechen oder abzusetzen.

Patienten mit HBV-Koinfektion

Emtricitabin ist *in vitro* gegen HBV wirksam. Jedoch liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin (als 200 mg-Hartkapsel einmal täglich) bei Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion vor. Die Anwendung von Emtricitabin bei Patienten mit chronischer HBV führt zu den gleichen Mutationsmustern im YMDD-Motiv wie eine Therapie mit Lamivudin. Die YMDD-Mutation führt zu einer Resistenz gegen Emtricitabin und Lamivudin.

Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion müssen wegen möglicher Hepatitis-Exazerbationen noch mindestens mehrere Monate nach Beendigung der Emtricitabin-Behandlung sorgfältig klinisch und anhand von Laboruntersuchungen überwacht werden. Solche Exazerbationen wurden nach Absetzen der Behandlung mit Emtricitabin bei HBV-infizierten Patienten ohne gleichzeitig bestehende HIV-Infektion beobachtet und hauptsächlich durch eine Erhöhung der Serum-Alaninaminotransferase-Werte (ALT) sowie das erneute Auftreten von HBV-DNA nachgewiesen. Bei einigen dieser Patienten war die Reaktivierung des HBV-Virus mit schweren Lebererkrankungen einschließlich Dekompensation und Leberversagen assoziiert. Es konnte nicht ausreichend nachgewiesen werden, ob die erneute Therapie mit Emtricitabin den Verlauf einer nach Behandlungsabbruch aufgetretenen Hepatitis-Exazerbation beeinflusst. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da Hepatitis-Exazerbationen nach Behandlungsende zu einer Leberdekompensation führen können.

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleos(t)id-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber

Nukleos(t)id-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind unter anderem CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Ältere Patienten

Die Anwendung von Emtriva bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Emtriva Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen auftraten, traten in klinischen Studien mit HIV-infizierten pädiatrischen Patienten häufiger Anämie und Verfärbung der Haut auf (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Emtricitabin hemmte *in vitro* keine der Stoffwechselreaktionen, die von einer der folgenden humanen CYP450-Isoformen vermittelt werden: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4. Emtricitabin hemmte die für die Glucuronidierung verantwortlichen Enzymsysteme nicht. Geht man von diesen *In-vitro*-Ergebnissen und dem bekannten Eliminationsweg von Emtricitabin aus, ist das Potential für CYP450-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin und anderen Arzneimitteln gering.

Es gibt keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Emtricitabin mit Indinavir, Zidovudin, Stavudin, Famciclovir oder Tenofoviridisoproxilfumarat.

Emtricitabin wird primär durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Eine gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin und anderen renal ausgeschiedenen Arzneimitteln oder Arzneimitteln, deren negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion bekannt sind, wurde mit Ausnahme von Famciclovir und Tenofoviridisoproxilfumarat nicht untersucht. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Emtricitabin und Arzneimitteln, die durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden

werden, kann sich wegen der Konkurrenz um diesen Eliminationsweg die Serumkonzentration von Emtricitabin oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

Es liegen noch keine klinischen Erfahrungswerte über die gleichzeitige Anwendung mit Cytidin-Analoga vor. Aus diesem Grund kann die Kombination von Emtricitabin mit Lamivudin im Rahmen der Therapie einer HIV-Infektion zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300 und 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität. Falls notwendig kann eine Anwendung von Emtricitabin während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es wurde gezeigt, dass Emtricitabin in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Emtricitabin Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Daher soll Emtriva während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen.

Fertilität

Daten am Menschen zur Wirkung von Emtricitabin sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Emtricitabin in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten allerdings darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Emtricitabin über Schwindelgefühle berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

In klinischen Studien mit HIV-infizierten Erwachsenen waren die häufigsten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Emtricitabin auftraten, Diarrhoe (14,0 %), Kopfschmerzen (10,2 %), erhöhte Kreatinkinase (10,2 %) und Übelkeit (10,0 %). Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen berichtet wurden, traten in klinischen Studien mit HIV-infizierten pädiatrischen Patienten häufiger Anämie (9,5 %) und Verfärbung der Haut (31,8 %) auf.

Das Absetzen der Therapie mit Emtriva bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Beurteilung der Nebenwirkungen aus klinischen Studiendaten basiert auf den Erkenntnissen dreier Studien mit Erwachsenen (n = 1.479) und dreier pädiatrischer Studien (n = 169). Im Rahmen der Studien mit Erwachsenen erhielten 1.039 nicht vorbehandelte und 440 vorbehandelte Patienten über einen Zeitraum von 48 Wochen Emtricitabin (n = 814) oder ein Vergleichs Arzneimittel (n = 665) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln.

Die Nebenwirkungen bei Erwachsenen, die in klinischen Studien und seit der Markteinführung auftraten, und die vermutlich (zumindest möglicherweise) mit der Behandlung in Zusammenhang

stehen, sind in Tabelle 2 nach Systemorganklassen und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) oder gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabelle 2: Nebenwirkungen im tabellarischen Überblick, die gemäß den Erfahrungen aus klinischen Studien und den Erkenntnissen seit der Markteinführung mit Emtricitabin in Zusammenhang stehen

Häufigkeit	Emtricitabin
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</i>	
Häufig:	Neutropenie
Gelegentlich:	Anämie ²
<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>	
Häufig:	Allergische Reaktion
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>	
Häufig:	Hypertriglyceridämie, Hyperglykämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>	
Häufig:	Insomnie, abnorme Träume
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindelgefühl
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	
Sehr häufig:	Diarrhoe, Übelkeit
Häufig:	Erhöhte Amylase-Werte einschließlich erhöhter Pankreas-Amylase, erhöhte Serumlipase, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	
Häufig:	Erhöhte Serum-Aspartataminotransferase (AST) und/oder erhöhte Serum-ALT, Hyperbilirubinämie
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	
Häufig:	Vesikulobullöser Hautausschlag, pustulöser Hautausschlag, makulopapulärer Hautausschlag, Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung) ^{1,2}
Gelegentlich:	Angioödem ³
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i>	
Sehr häufig:	Erhöhte Kreatinkinase
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>	
Häufig:	Schmerzen, Asthenie

¹ Einzelheiten siehe Abschnitt 4.8, *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*.

² Bei pädiatrischen Patienten, die Emtricitabin erhielten, traten häufig Anämie und sehr häufig Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung) auf (siehe Abschnitt 4.8, *Kinder und Jugendliche*).

³ Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung gemeldet, nicht jedoch in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien bei HIV-infizierten Erwachsenen oder Kindern und Jugendlichen mit Emtricitabin beobachtet. Die Häufigkeitskategorie „Gelegentlich“ ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in diesen klinischen Studien Emtricitabin erhielten (n = 1.563).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung): Eine Verfärbung der Haut, die sich hauptsächlich als Hyperpigmentierung der Handflächen und/oder Fußsohlen manifestierte, war im Allgemeinen schwach ausgeprägt, asymptomatisch und von geringer klinischer Bedeutung. Der Mechanismus ist nicht bekannt.

Metabolische Parameter: Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der

Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose: Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Beurteilung der Nebenwirkungen aus klinischen Studiendaten bei pädiatrischen Patienten basiert auf den Erkenntnissen dreier pädiatrischer Studien (n = 169), in denen nicht vorbehandelte (n = 123) und vorbehandelte (n = 46) pädiatrische HIV-infizierte Patienten im Alter von 4 Monaten bis zu 18 Jahren Emtricitabin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhielten.

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.8, *Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen*), wurden folgende Nebenwirkungen häufiger bei pädiatrischen Patienten beobachtet: Anämie trat häufig (9,5 %) und Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung) sehr häufig (31,8 %) auf.

Sonstige besondere Patientengruppe(n)

Ältere Patienten: Die Anwendung von Emtriva bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Emtriva Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung: Emtricitabin wird über die Niere eliminiert und die Exposition gegenüber Emtricitabin war bei Patienten mit Niereninsuffizienz signifikant erhöht. Bei allen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min muss die Dosis bzw. das Dosisintervall angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion: Das Nebenwirkungsprofil bei Patienten mit HBV-Koinfektion ähnelt dem von Patienten mit HIV-Infektion ohne HBV-Koinfektion. Wie jedoch bei dieser Patienten-Population zu erwarten, kamen erhöhte AST- und ALT-Werte häufiger vor als bei Patienten, die allein mit HIV infiziert sind.

Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung: Bei HIV-infizierten Patienten mit einer HBV-Koinfektion können nach Beendigung der Behandlung Exazerbationen der Hepatitis auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Zusammenhang mit der Gabe von bis zu 1.200 mg Emtricitabin wurden die oben aufgeführten Nebenwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität zu beobachten, falls erforderlich müssen unterstützende Standardtherapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Bis zu 30 % der Emtricitabin-Dosis können durch Hämodialyse entfernt werden. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin durch Peritonealdialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleosid- und Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer,
ATC-Code: J05AF09

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Emtricitabin ist ein synthetisches Nukleosid-Analogon von Cytidin und wirkt spezifisch gegen HIV-1, HIV-2 sowie HBV.

Emtricitabin wird durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-5'-Triphosphat phosphoryliert, welches die Reverse Transkriptase von HIV-1 kompetitiv hemmt und auf diese Weise einen DNA-Kettenabbruch bewirkt. Emtricitabin hemmt die DNA-Polymerasen α , β und ϵ und die mitochondriale DNA-Polymerase γ von Säugetieren nur geringfügig.

Emtricitabin zeigte *in vitro* keine Zytotoxizität gegenüber Monozyten des peripheren Blutes (PBMC = peripheral blood mononuclear cells), etablierten Zell-Linien von Lymphozyten und Monozyten-Makrophagen oder Knochenmark-Vorläuferzellen. Es gab weder *in vitro* noch *in vivo* Hinweise auf mitochondriale Toxizität.

Antivirale Aktivität in vitro: Die 50 %ige Hemmkonzentration (IC_{50}) von Emtricitabin für Laborstämme und klinische HIV-1-Isolate lag im Bereich zwischen 0,0013 und 0,5 $\mu\text{mol/l}$. Im Rahmen von Kombinationsstudien mit Emtricitabin und Proteaseinhibitoren (PIs), nukleosidischen, nukleotidischen und nichtnukleosidischen Inhibitoren der Reversen Transkriptase von HIV wurden additive bis synergistische Effekte beobachtet. Die meisten dieser Kombinationen wurden nicht am Menschen untersucht.

Bei Tests der Aktivität gegen HBV-Laborstämme lag der IC_{50} -Wert für Emtricitabin im Bereich zwischen 0,01 und 0,04 $\mu\text{mol/l}$.

Resistenz: Die HIV-1-Resistenz gegen Emtricitabin entwickelt sich auf Grund von Veränderungen am Codon 184 der HIV-eigenen Reversen Transkriptase, statt Methionin wird Valin kodiert (auch eine Isoleucin-Zwischenstufe wurde beobachtet). Diese HIV-1-Mutation wurde sowohl *in vitro* als auch bei HIV-1-infizierten Patienten beobachtet.

Emtricitabin-resistente Viren waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben jedoch weiterhin empfindlich gegenüber anderen nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) (Zidovudin, Stavudin, Tenofovir, Abacavir und Didanosin), allen nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) und allen PIs. Viren mit einer Resistenz gegen Zidovudin, Didanosin und NNRTIs blieben empfindlich gegenüber Emtricitabin (IC_{50} = 0,002 $\mu\text{mol/l}$ bis 0,08 $\mu\text{mol/l}$).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurde gezeigt, dass Emtricitabin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln, einschließlich Nukleosid-Analoga, Nicht-Nukleosid-Analoga und PIs, in der Behandlung der HIV-Infektion bei nicht vorbehandelten Patienten und bei vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle wirksam ist. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtricitabin bei Patienten vor, deren momentane Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapieversagen aufweisen.

In der Therapie nicht antiretroviral vorbehandelter Erwachsener war Emtricitabin Stavudin signifikant überlegen, wenn beide Arzneimittel im Rahmen einer 48-wöchigen Behandlung in Kombination mit Didanosin und Efavirenz eingenommen wurden. Eine Phänotypisierung zeigte keine signifikanten Veränderungen der Empfindlichkeit gegenüber Emtricitabin, sofern keine M184V/I-Mutation vorlag.

Bei virologisch stabilen, vorbehandelten Erwachsenen erwies sich Emtricitabin in Kombination mit einem NRTI (entweder Stavudin oder Zidovudin) und einem PI oder einem NNRTI als gleichwertig zu Lamivudin in Hinblick auf das virologische Ansprechen (< 400 Kopien/ml) über 48 Wochen (77 % bei Emtricitabin, 82 % bei Lamivudin). Darüber hinaus wurden bei einer zweiten Studie vorbehandelte Erwachsene mit stabiler PI-haltiger HAART (hoch aktive antiretrovirale Therapie) randomisiert einer einmal täglichen Emtricitabin-haltigen Kombinationstherapie oder einer Fortsetzung der PI-haltigen HAART zugewiesen. Nach 48 Behandlungswochen fand sich unter der Emtricitabin-haltigen Therapie im Vergleich zur fortgesetzten PI-haltigen HAART ein gleich großer Anteil an Patienten mit einer HIV-RNA-Viruslast < 400 Kopien/ml (94 % bei Emtricitabin *versus* 92 %) und ein größerer Anteil an Patienten mit HIV-RNA-Werten < 50 Kopien/ml (95 % bei Emtricitabin *versus* 87 %).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Kleinkindern ab 4 Monaten wurde die HIV-1-RNA im Plasma über 48 Wochen bei einem Großteil der Patienten unter die Nachweisgrenze gesenkt bzw. blieb unter der Nachweisgrenze (89 % erreichten ≤ 400 Kopien/ml und 77 % erreichten ≤ 50 Kopien/ml).

Es sind keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Emtricitabin bei Kleinkindern unter 4 Monaten verfügbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Emtricitabin wird nach oraler Anwendung rasch und extensiv resorbiert und erreicht maximale Plasmakonzentrationen nach 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme. Bei 20 HIV-infizierten Studienteilnehmern, die täglich 200 mg Emtricitabin als Hartkapseln erhalten hatten, betrugen im Steady-State die maximalen Plasmakonzentrationen von Emtricitabin (C_{\max}) $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$, die Minimalkonzentrationen (C_{\min}) $0,09 \pm 0,07$ $\mu\text{g/ml}$ und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) während eines 24-stündigen Dosisintervalls $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Die minimalen Steady-State-Plasmakonzentrationen erreichten Werte, die etwa um das Vierfache über den *In-vitro*-IC₉₀-Werten für die Anti-HIV-Aktivität lagen.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Emtricitabin aus Emtriva 200 mg Hartkapseln wird auf 93 % und die absolute Bioverfügbarkeit aus Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen auf 75 % geschätzt.

In einer Pilotstudie an Kindern und einer endgültigen Bioäquivalenz-Studie an Erwachsenen wurde nachgewiesen, dass Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen ungefähr 80 % der Bioverfügbarkeit von Emtriva 200 mg Hartkapseln aufweist. Der Grund für diesen Unterschied ist nicht bekannt. Auf Grund dieses Unterschieds in der Bioverfügbarkeit sollten 240 mg Emtricitabin in Form der Lösung zum Einnehmen zu ähnlichen Plasmakonzentrationen führen wie eine 200 mg-Hartkapsel Emtricitabin. Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 33 kg können deshalb entweder eine 200 mg-Hartkapsel täglich einnehmen oder Emtricitabin in einer maximalen Dosis von 240 mg (24 ml) einmal täglich als Lösung zum Einnehmen anwenden.

Da die systemische Exposition ($\text{AUC}_{0-\infty}$) gegenüber Emtricitabin weder bei gleichzeitiger Einnahme von Emtriva 200 mg Hartkapseln mit einer stark fetthaltigen Mahlzeit noch bei Einnahme von Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen mit einer fettarmen oder stark fetthaltigen Mahlzeit beeinträchtigt wurde, können Emtriva 200 mg Hartkapseln und Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Verteilung

Im Konzentrationsbereich von 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$ lag die Proteinbindung von Emtricitabin an humane Plasmaproteine *in vitro* konzentrationsunabhängig bei < 4 %. Das mittlere Plasma-Blut-Konzentrationsverhältnis lag bei etwa 1,0 und das mittlere Sperma-Plasma-Konzentrationsverhältnis bei ungefähr 4,0.

Das apparente Verteilungsvolumen nach intravenöser Anwendung von Emtricitabin belief sich auf $1,4 \pm 0,3$ l/kg, was darauf schließen lässt, dass Emtricitabin stark im gesamten Körper verteilt wird, sowohl in intrazelluläre als auch extrazelluläre Flüssigkeitsräume.

Biotransformation

Emtricitabin wird nur in geringem Umfang metabolisiert. Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (ca. 9 % der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zu 2'-O-Glucuronid (ca. 4 % der Dosis).

Emtricitabin hemmte *in vitro* nicht die Metabolisierung von Arzneimitteln, die von einem der folgenden humanen CYP450-Isoenzyme vermittelt wird: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4.

Emtricitabin hemmte auch nicht das für die Glucuronidierung verantwortliche Enzym Uridin-5'-Diphosphoglucuronyl-Transferase.

Elimination

Emtricitabin wird primär über die Nieren eliminiert, wobei die Dosis vollständig mit dem Urin (ca. 86 %) und der Fäzes (ca. 14 %) ausgeschieden wird. 13 % der Emtricitabin-Dosis lagen im Urin in Form von drei Metaboliten vor. Die systemische Clearance von Emtricitabin betrug im Durchschnitt 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). Nach oraler Anwendung liegt die Eliminations-Halbwertszeit von Emtricitabin bei ca. 10 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin ist in einem Dosisbereich von 25 - 200 mg nach einmaliger oder wiederholter Anwendung proportional zur Dosis.

Intrazelluläre Pharmakokinetik: In einer klinischen Studie betrug die intrazelluläre Halbwertszeit von Emtricitabin-Triphosphat in PBMCs 39 Stunden. Die intrazelluläre Triphosphat-Konzentration stieg mit der Dosis an, erreichte jedoch bei Dosen von 200 mg oder mehr ein Plateau.

Erwachsene mit Niereninsuffizienz

Die pharmakokinetischen Parameter wurden nach Anwendung einer Einzeldosis von 200 mg Emtricitabin als Hartkapsel bei 30 nicht HIV-infizierten Probanden ermittelt, die eine unterschiedlich ausgeprägte Niereninsuffizienz aufwiesen. Die Probanden wurden dabei auf Basis der Kreatinin-Clearance (Cl_{cr}) bei Studienbeginn gruppiert (normale Nierenfunktion bei Werten > 80 ml/min; leichte Funktionsstörung bei 50 - 80 ml/min; mittelgradige Funktionsstörung bei 30-49 ml/min, schwerwiegende Funktionsstörung bei < 30 ml/min sowie hämodialysepflichtige funktionale Anephrie bei < 15 ml/min).

Die systemische Exposition gegenüber Emtricitabin (Mittel \pm Standardabweichung) lag bei Probanden mit normaler Nierenfunktion bei $11,8 \pm 2,9$ $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ und stieg bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung auf $19,9 \pm 1,1$, bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung auf $25,0 \pm 5,7$ und bei Patienten mit schwerwiegender Nierenfunktionsstörung auf $34,0 \pm 2,1$ $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$.

Bei ESRD-Patienten, die eine Hämodialyse erhielten, wurden nach dreistündiger Dialysebehandlung etwa 30 % der Emtricitabin-Dosis im Dialysat wiedergefunden, wobei die Dialyse innerhalb von 1,5 Stunden nach Einnahme von Emtricitabin begonnen wurde (bei einer Blutflussrate von 400 ml/min und einer Dialysat-Flussrate von ca. 600 ml/min).

Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei Patienten ohne HBV-Infektion, die unterschiedlich stark ausgeprägte Leberinsuffizienzen aufwiesen, nicht untersucht. Im Allgemeinen ähnelte die Pharmakokinetik von Emtricitabin bei HBV-infizierten Patienten der von gesunden und HIV-infizierten Probanden.

Alter

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten über ältere Menschen (im Alter von über 65 Jahren) vor.

Geschlecht

Zwar lagen bei Frauen die mittleren C_{\max} - und C_{\min} -Werte ungefähr 20 % und die mittlere AUC 16 % über den Werten bei Männern, doch dieser Unterschied wurde nicht als klinisch signifikant eingestuft.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund der ethnischen Zugehörigkeit festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen ähnelt die Pharmakokinetik von Emtricitabin bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen (im Alter von 4 Monaten bis zu 18 Jahren) der von Erwachsenen.

Die mittlere AUC bei 77 Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen, die einmal täglich 6 mg/kg Emtricitabin als Lösung zum Einnehmen oder einmal täglich eine 200 mg-Hartkapsel Emtricitabin erhalten hatten, war vergleichbar mit der mittleren AUC von 10,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bei 20 Erwachsenen, die einmal täglich eine 200 mg-Hartkapsel eingenommen hatten.

In einer offenen nicht vergleichenden Studie mit 20 Neugeborenen von HIV-infizierten Müttern, die zwischen der ersten Lebenswoche und dem 3. Lebensmonat zwei Mal über 4 Tage täglich Emtricitabin Lösung (3 mg/kg) oral erhielten, wurden pharmakokinetische Daten generiert. Diese Dosis entspricht der halben Dosierung für Kinder ab dem vollendeten 4. Lebensmonat (6 mg/kg). Die Gesamt-Clearance im Steady-State (CL/F) stieg mit dem Alter während dieser drei Monate an, während die AUC zeitgleich sank. Die Emtricitabin-Exposition im Plasma (AUC) war bei Kleinkindern im Alter von bis zu 3 Monaten, die täglich 3 mg/kg Emtricitabin erhielten, vergleichbar mit der von HIV-infizierten Erwachsenen und Kindern über 4 Monaten bei einer täglichen Dosis von 6 mg/kg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten zu Emtricitabin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Crospovidon

Magnesiumstearat (E572)

Mikrokristalline Cellulose (E460)

Povidon (E1201)

Kapselhülle

Gelatine

Indigocarmin (E132)

Titandioxid (E171)

Druckfarbe bestehend aus

Eisen(II,III)-oxid (E172)

Schellack (E904)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Flasche

4 Jahre

Blisterpackung

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen, die 30 Hartkapseln enthält.

Blisterpackungen aus

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/Polyethylen (PE)/Polyvinylchlorid (PVC)/Aluminium. Jede Packung der Blisterpackung enthält 30 Hartkapseln.

Packungsgröße: 30 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/261/001

EU/1/03/261/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Oktober 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Emtriva Lösung zum Einnehmen enthält 10 mg Emtricitabin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Dosis (24 ml) enthält 36 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (E218), 3,6 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (E216), 1,2 mg Gelborange S (E110), 480 mg Propylenglycol und hat einen Natrium-Gehalt von 38 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Die klare Lösung ist orange bis dunkelorange gefärbt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern im Alter von 4 Monaten und darüber, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind, angewendet.

Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtriva bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapieversagen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und vorangegangene Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest - sofern verfügbar - könnte angebracht sein.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Dosierung

Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden. Ein Messbecher ist beigelegt (siehe Abschnitt 6.5).

Erwachsene: Die empfohlene Dosis Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen beträgt 240 mg (24 ml) einmal täglich.

Wenn ein Patient die Einnahme von Emtriva um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich zu einer Mahlzeit oder

unabhängig davon nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Emtriva um mehr als 12 Stunden versäumt und es fast Zeit für die nächste Dosis ist, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Emtriva erbricht, sollte er eine weitere Dosis einnehmen. Wenn der Patient später als 1 Stunde nach der Einnahme von Emtriva erbricht, ist keine weitere Dosis erforderlich.

Für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Körpergewicht von mindestens 33 kg, die Hartkapseln schlucken können, steht auch Emtriva 200 mg Hartkapseln zur Verfügung. Bitte beachten Sie in diesem Fall die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Emtriva 200 mg Hartkapseln. Auf Grund einer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit von Emtricitabin in den Darreichungsformen Hartkapseln und Lösung zum Einnehmen sollten 240 mg Emtricitabin in Form der Lösung zum Einnehmen (24 ml) zu ähnlichen Plasmakonzentrationen wie die Einnahme einer 200 mg-Hartkapsel Emtricitabin führen (siehe Abschnitt 5.2).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 65 Jahren liegen keine Daten vor. Eine Anpassung der für Erwachsene empfohlenen Tagesdosis sollte allerdings nicht erforderlich sein, es sei denn, es liegt eine Niereninsuffizienz vor.

Niereninsuffizienz: Emtricitabin wird über die Niere eliminiert und die Exposition gegenüber Emtricitabin war bei Patienten mit Niereninsuffizienz signifikant erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Bei allen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min muss die Dosis bzw. das Dosisintervall angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1 dient der Bestimmung der Tagesdosen von Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen in Abhängigkeit vom Ausmaß der Niereninsuffizienz. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Dosierungen wurden nicht klinisch geprüft. Daher sollten bei diesen Patienten das klinische Ansprechen auf die Behandlung sowie die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Niereninsuffizienz können bei angepassten Dosisintervallen auch mit Emtriva 200 mg Hartkapseln therapiert werden. Bitte beachten Sie die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Emtriva 200 mg Hartkapseln.

Tabelle 1: Tagesdosen von Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen, angepasst an die Kreatinin-Clearance

	Kreatinin-Clearance (ml/min)		
	≥ 30	15 – 29	< 15 (funktionale Anephrie, intermittierende Hämodialyse erforderlich)*
Empfohlene Dosis Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen alle 24 Stunden	240 mg (24 ml)	80 mg (8 ml)	60 mg (6 ml)

* Ausgehend von einer dreistündigen Hämodialyse-Sitzung dreimal wöchentlich, die spätestens 12 h nach Anwendung der letzten Dosis Emtricitabin beginnt.

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD [end stage renal disease]), die mit anderen Dialyseverfahren behandelt werden, wie z. B. ambulante Peritonealdialyse, wurden nicht untersucht und eine Dosisempfehlung ist nicht möglich.

Leberinsuffizienz: Es liegen keine Daten vor, die eine Dosisempfehlung für Patienten mit Leberinsuffizienz ermöglichen. Auf Grund der minimalen Metabolisierung von Emtricitabin und der renalen Eliminationsroute ist es jedoch unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit Leberinsuffizienz eine Dosisanpassung erforderlich wird (siehe Abschnitt 5.2).

Sollte die Therapie mit Emtriva bei Patienten mit einer HIV/Hepatitis-B-Virus (HBV)-Koinfektion abgebrochen werden, müssen diese Patienten sorgfältig auf Anzeichen einer Exazerbation der Hepatitis überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche: Die empfohlene Dosis Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen beträgt 6 mg/kg bis zu maximal 240 mg (24 ml) einmal täglich.

Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber mit einem Körpergewicht von mindestens 33 kg können entweder eine 200 mg-Hartkapsel täglich einnehmen oder Emtricitabin als Lösung zum Einnehmen in einer maximalen Dosis von 240 mg einmal täglich anwenden.

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und nur sehr begrenzte Daten zur Sicherheit von Emtricitabin bei Kleinkindern unter 4 Monaten vor. Daher wird Emtriva nicht für die Anwendung bei Kleinkindern unter 4 Monaten empfohlen (pharmakokinetische Daten zu dieser Altersgruppe siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosisempfehlung für pädiatrische Patienten mit Niereninsuffizienz ermöglichen.

Art der Anwendung

Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen sollte einmal täglich zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden. Ein Messbecher ist beigelegt (siehe Abschnitt 6.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Emtricitabin wird nicht als Monotherapeutikum zur Behandlung einer HIV-Infektion empfohlen. Es muss in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden. Bitte beachten Sie auch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der anderen für die Kombinationstherapie angewendeten antiretroviralen Arzneimittel.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Emtriva darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Emtricitabin oder Lamivudin enthalten.

Opportunistische Infektionen

Patienten, die Emtricitabin oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können dennoch opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist auch weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.

Nierenfunktion

Emtricitabin wird hauptsächlich über die Niere durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die Exposition gegenüber Emtricitabin kann bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), die täglich 200 mg Emtricitabin als Hartkapseln oder 240 mg als Lösung zum Einnehmen anwenden, deutlich erhöht sein. Somit muss bei allen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min das Dosisintervall angepasst (bei Anwendung von Emtriva 200 mg Hartkapseln) oder die Tagesdosis Emtricitabin (bei Anwendung von Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen) reduziert werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der reduzierten Dosen in Abschnitt 4.2 basieren auf pharmakokinetischen Daten nach einer einmaligen Gabe sowie Modellrechnungen und wurden nicht klinisch geprüft. Das klinische Ansprechen auf die Therapie sowie die Nierenfunktion müssen deshalb bei Patienten, bei denen Emtricitabin in reduzierter Dosis gegeben wird, engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Vorsicht ist geboten, wenn Emtricitabin gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, da sich in diesem Fall wegen der Konkurrenz um diesen Eliminationsweg die Serumkonzentration von Emtricitabin oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Leberfunktion

Patienten mit bestehender Leberfunktionsstörung einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis weisen häufiger Leberfunktionsstörungen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) auf und müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Patienten mit chronischer Hepatitis-B- oder -C-Infektion, die eine ART erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und potentiell tödliche hepatische Nebenwirkungen auf. Bei einer gleichzeitigen antiviralen Therapie der Hepatitis B oder C beachten Sie bitte auch die jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der angewendeten Arzneimittel.

Zeigen diese Patienten Anzeichen von Exazerbationen der Lebererkrankung, muss erwogen werden, die Behandlung zu unterbrechen oder abzusetzen.

Patienten mit HBV-Koinfektion

Emtricitabin ist *in vitro* gegen HBV wirksam. Jedoch liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin (als 200 mg-Hartkapsel einmal täglich) bei Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion vor. Die Anwendung von Emtricitabin bei Patienten mit chronischer HBV führt zu den gleichen Mutationsmustern im YMDD-Motiv wie eine Therapie mit Lamivudin. Die YMDD-Mutation führt zu einer Resistenz gegen Emtricitabin und Lamivudin.

Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion müssen wegen möglicher Hepatitis-Exazerbationen noch mindestens mehrere Monate nach Beendigung der Emtricitabin-Behandlung sorgfältig klinisch und anhand von Laboruntersuchungen überwacht werden. Solche Exazerbationen wurden nach Absetzen der Behandlung mit Emtricitabin bei HBV-infizierten Patienten ohne gleichzeitig bestehende HIV-Infektion beobachtet und hauptsächlich durch eine Erhöhung der Serum-Alaninaminotransferase-Werte (ALT) sowie das erneute Auftreten von HBV-DNA nachgewiesen. Bei einigen dieser Patienten war die Reaktivierung des HBV-Virus mit schweren Lebererkrankungen einschließlich Dekompensation und Leberversagen assoziiert. Es konnte nicht ausreichend nachgewiesen werden, ob die erneute Therapie mit Emtricitabin den Verlauf einer nach Behandlungsabbruch aufgetretenen Hepatitis-Exazerbation beeinflusst. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da Hepatitis-Exazerbationen nach Behandlungsende zu einer Leberdekompensation führen können.

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleos(t)id-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend

sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleos(t)id-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind unter anderem CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Emtriva Lösung zum Einnehmen enthält Gelborange S (E110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann sowie Methyl-4-hydroxybenzoat (E218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (E216), das Überempfindlichkeitsreaktion (auch Spätreaktionen) auslösen kann. Dieses Arzneimittel enthält 38 mg Natrium pro 24 ml, entsprechend 1,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Ältere Patienten

Die Anwendung von Emtriva bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Emtriva Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen auftraten, traten in klinischen Studien mit HIV-infizierten pädiatrischen Patienten häufiger Anämie und Verfärbung der Haut auf (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Emtricitabin hemmte *in vitro* keine der Stoffwechselreaktionen, die von einer der folgenden humanen CYP450-Isoformen vermittelt werden: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4. Emtricitabin hemmte die für die Glucuronidierung verantwortlichen Enzymsysteme nicht. Geht man von diesen *In-vitro*-Ergebnissen und dem bekannten Eliminationsweg von Emtricitabin aus, ist das Potential für CYP450-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Emtricitabin und anderen Arzneimitteln gering.

Es gibt keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Emtricitabin mit Indinavir, Zidovudin, Stavudin, Famciclovir oder Tenofoviridisoproxilfumarat.

Emtricitabin wird primär durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Eine gleichzeitige Anwendung von Emtricitabin und anderen renal ausgeschiedenen Arzneimitteln oder Arzneimitteln, deren negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion bekannt sind, wurde mit Ausnahme von Famciclovir und Tenofoviridisoproxilfumarat nicht untersucht. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Emtricitabin und Arzneimitteln, die durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, kann sich wegen der Konkurrenz um diesen Eliminationsweg die Serumkonzentration von Emtricitabin oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

Es liegen noch keine klinischen Erfahrungswerte über die gleichzeitige Anwendung mit Cytidin-Analoga vor. Aus diesem Grund kann die Kombination von Emtricitabin mit Lamivudin im Rahmen der Therapie einer HIV-Infektion zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300 und 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität. Falls notwendig kann eine Anwendung von Emtricitabin während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es wurde gezeigt, dass Emtricitabin in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Emtricitabin Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Daher soll Emtriva während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen.

Fertilität

Daten am Menschen zur Wirkung von Emtricitabin sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Emtricitabin in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten allerdings darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Emtricitabin über Schwindelgefühle berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

In klinischen Studien mit HIV-infizierten Erwachsenen waren die häufigsten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Emtricitabin auftraten, Diarrhoe (14,0 %), Kopfschmerzen (10,2 %), erhöhte Kreatinkinase (10,2 %) und Übelkeit (10,0 %). Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen berichtet wurden, traten in klinischen Studien mit HIV-infizierten pädiatrischen Patienten häufiger Anämie (9,5 %) und Verfärbung der Haut (31,8 %) auf.

Das Absetzen der Therapie mit Emtriva bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Beurteilung der Nebenwirkungen aus klinischen Studiendaten basiert auf den Erkenntnissen dreier Studien mit Erwachsenen (n = 1.479) und dreier pädiatrischer Studien (n = 169). Im Rahmen der

Studien mit Erwachsenen erhielten 1.039 nicht vorbehandelte und 440 vorbehandelte Patienten über einen Zeitraum von 48 Wochen Emtricitabin (n = 814) oder ein Vergleichs Arzneimittel (n = 665) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln.

Die Nebenwirkungen bei Erwachsenen, die in klinischen Studien und seit der Markteinführung auftraten, und die vermutlich (zumindest möglicherweise) mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, sind in Tabelle 2 nach Systemorganklassen und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) oder gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabelle 2: Nebenwirkungen im tabellarischen Überblick, die gemäß den Erfahrungen aus klinischen Studien und den Erkenntnissen seit der Markteinführung mit Emtricitabin in Zusammenhang stehen

Häufigkeit	Emtricitabin
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</i>	
Häufig:	Neutropenie
Gelegentlich:	Anämie ²
<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>	
Häufig:	Allergische Reaktion
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>	
Häufig:	Hypertriglyceridämie, Hyperglykämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>	
Häufig:	Insomnie, abnorme Träume
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindelgefühl
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	
Sehr häufig:	Diarrhoe, Übelkeit
Häufig:	Erhöhte Amylase-Werte einschließlich erhöhter Pankreas-Amylase, erhöhte Serumlipase, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	
Häufig:	Erhöhte Serum-Aspartataminotransferase (AST) und/oder erhöhte Serum-ALT, Hyperbilirubinämie
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	
Häufig:	Vesikulobullöser Hautausschlag, pustulöser Hautausschlag, makulopapulärer Hautausschlag, Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung) ^{1,2}
Gelegentlich:	Angioödem ³
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i>	
Sehr häufig:	Erhöhte Kreatinkinase
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>	
Häufig:	Schmerzen, Asthenie

¹ Einzelheiten siehe Abschnitt 4.8, *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*.

² Bei pädiatrischen Patienten, die Emtricitabin erhielten, traten häufig Anämie und sehr häufig Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung) auf (siehe Abschnitt 4.8, *Kinder und Jugendliche*).

³ Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung gemeldet, nicht jedoch in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien bei HIV-infizierten Erwachsenen oder Kindern und Jugendlichen mit Emtricitabin beobachtet. Die Häufigkeitskategorie „Gelegentlich“ ist eine Schätzung anhand von statistischen Berechnungen, die auf der Gesamtzahl der Patienten basieren, die in diesen klinischen Studien Emtricitabin erhielten (n = 1.563).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung): Eine Verfärbung der Haut, die sich hauptsächlich als Hyperpigmentierung der Handflächen und/oder Fußsohlen manifestierte, war im Allgemeinen schwach ausgeprägt, asymptomatisch und von geringer klinischer Bedeutung. Der Mechanismus ist nicht bekannt.

Metabolische Parameter: Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose: Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Beurteilung der Nebenwirkungen aus klinischen Studiendaten bei pädiatrischen Patienten basiert auf den Erkenntnissen dreier pädiatrischer Studien (n = 169), in denen nicht vorbehandelte (n = 123) und vorbehandelte (n = 46) pädiatrische HIV-infizierte Patienten im Alter von 4 Monaten bis zu 18 Jahren Emtricitabin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhielten.

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.8, *Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen*), wurden folgende Nebenwirkungen häufiger bei pädiatrischen Patienten beobachtet: Anämie trat häufig (9,5 %) und Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung) sehr häufig (31,8 %) auf.

Sonstige besondere Patientengruppe(n)

Ältere Patienten: Die Anwendung von Emtriva bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Emtriva Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung: Emtricitabin wird über die Niere eliminiert und die Exposition gegenüber Emtricitabin war bei Patienten mit Niereninsuffizienz signifikant erhöht. Bei allen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min muss die Dosis bzw. das Dosisintervall angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion: Das Nebenwirkungsprofil bei Patienten mit HBV-Koinfektion ähnelt dem von Patienten mit HIV-Infektion ohne HBV-Koinfektion. Wie jedoch bei dieser Patienten-Population zu erwarten, kamen erhöhte AST- und ALT-Werte häufiger vor als bei Patienten, die allein mit HIV infiziert sind.

Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung: Bei HIV-infizierten Patienten mit einer HBV-Koinfektion können nach Beendigung der Behandlung Exazerbationen der Hepatitis auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Zusammenhang mit der Gabe von bis zu 1.200 mg Emtricitabin wurden die oben aufgeführten Nebenwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität zu beobachten, falls erforderlich müssen unterstützende Standardtherapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Bis zu 30 % der Emtricitabin-Dosis können durch Hämodialyse entfernt werden. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin durch Peritonealdialyse entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleosid- und Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer, ATC-Code: J05AF09

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Emtricitabin ist ein synthetisches Nukleosid-Analogon von Cytidin und wirkt spezifisch gegen HIV-1, HIV-2 sowie HBV.

Emtricitabin wird durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-5'-Triphosphat phosphoryliert, welches die Reverse Transkriptase von HIV-1 kompetitiv hemmt und auf diese Weise einen DNA-Kettenabbruch bewirkt. Emtricitabin hemmt die DNA-Polymerasen α , β und ϵ und die mitochondriale DNA-Polymerase γ von Säugetieren nur geringfügig.

Emtricitabin zeigte *in vitro* keine Zytotoxizität gegenüber Monozyten des peripheren Blutes (PBMC = peripheral blood mononuclear cells), etablierten Zell-Linien von Lymphozyten und Monozyten-Makrophagen oder Knochenmark-Vorläuferzellen. Es gab weder *in vitro* noch *in vivo* Hinweise auf mitochondriale Toxizität.

Antivirale Aktivität in vitro: Die 50 %ige Hemmkonzentration (IC_{50}) von Emtricitabin für Laborstämme und klinische HIV-1-Isolate lag im Bereich zwischen 0,0013 und 0,5 $\mu\text{mol/l}$. Im Rahmen von Kombinationsstudien mit Emtricitabin und Proteaseinhibitoren (PIs), nukleosidischen, nukleotidischen und nichtnukleosidischen Inhibitoren der Reversen Transkriptase von HIV wurden additive bis synergistische Effekte beobachtet. Die meisten dieser Kombinationen wurden nicht am Menschen untersucht.

Bei Tests der Aktivität gegen HBV-Laborstämme lag der IC_{50} -Wert für Emtricitabin im Bereich zwischen 0,01 und 0,04 $\mu\text{mol/l}$.

Resistenz: Die HIV-1-Resistenz gegen Emtricitabin entwickelt sich auf Grund von Veränderungen am Codon 184 der HIV-eigenen Reversen Transkriptase, statt Methionin wird Valin kodiert (auch eine Isoleucin-Zwischenstufe wurde beobachtet). Diese HIV-1-Mutation wurde sowohl *in vitro* als auch bei HIV-1-infizierten Patienten beobachtet.

Emtricitabin-resistente Viren waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben jedoch weiterhin empfindlich gegenüber anderen nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) (Zidovudin, Stavudin, Tenofovir, Abacavir und Didanosin), allen nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) und allen PIs. Viren mit einer Resistenz gegen Zidovudin, Didanosin und NNRTIs blieben empfindlich gegenüber Emtricitabin (IC_{50} = 0,002 $\mu\text{mol/l}$ bis 0,08 $\mu\text{mol/l}$).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurde gezeigt, dass Emtricitabin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln, einschließlich Nukleosid-Analoga, Nicht-Nukleosid-Analoga und PIs, in der Behandlung der HIV-Infektion bei nicht vorbehandelten Patienten und bei vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle wirksam ist. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtricitabin bei Patienten vor, deren momentane Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapieversagen aufweisen.

In der Therapie nicht antiretroviral vorbehandelter Erwachsener war Emtricitabin Stavudin signifikant überlegen, wenn beide Arzneimittel im Rahmen einer 48-wöchigen Behandlung in Kombination mit Didanosin und Efavirenz eingenommen wurden. Eine Phänotypisierung zeigte keine signifikanten Veränderungen der Empfindlichkeit gegenüber Emtricitabin, sofern keine M184V/I-Mutation vorlag.

Bei virologisch stabilen, vorbehandelten Erwachsenen erwies sich Emtricitabin in Kombination mit einem NRTI (entweder Stavudin oder Zidovudin) und einem Proteaseinhibitor (PI) oder einem NNRTI als gleichwertig zu Lamivudin in Hinblick auf das virologische Ansprechen (< 400 Kopien/ml) über 48 Wochen (77 % bei Emtricitabin, 82 % bei Lamivudin). Darüber hinaus wurden bei einer zweiten Studie vorbehandelte Erwachsene mit stabiler PI-haltiger HAART (hoch aktive antiretrovirale Therapie) randomisiert einer einmal täglichen Emtricitabin-haltigen Kombinationstherapie oder einer Fortsetzung der PI-haltigen HAART zugewiesen. Nach 48 Behandlungswochen fand sich unter der Emtricitabin-haltigen Therapie im Vergleich zur fortgesetzten PI-haltigen HAART ein gleich großer Anteil an Patienten mit einer HIV-RNA-Viruslast < 400 Kopien/ml (94 % bei Emtricitabin *versus* 92 %) und ein größerer Anteil an Patienten mit HIV-RNA-Werten < 50 Kopien/ml (95 % bei Emtricitabin *versus* 87 %).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Kleinkindern ab 4 Monaten wurde die HIV-1-RNA im Plasma über 48 Wochen bei einem Großteil der Patienten unter die Nachweisgrenze gesenkt bzw. blieb unter der Nachweisgrenze (89 % erreichten ≤ 400 Kopien/ml und 77 % erreichten ≤ 50 Kopien/ml).

Es sind keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Emtricitabin bei Kleinkindern unter 4 Monaten verfügbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Emtricitabin wird nach oraler Anwendung rasch und extensiv resorbiert und erreicht maximale Plasmakonzentrationen nach 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme. Bei 20 HIV-infizierten Studienteilnehmern, die täglich 200 mg Emtricitabin als Hartkapseln erhalten hatten, betrugen im Steady-State die maximalen Plasmakonzentrationen von Emtricitabin (C_{\max}) $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$, die Minimalkonzentrationen (C_{\min}) $0,09 \pm 0,07$ $\mu\text{g/ml}$ und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) während eines 24-stündigen Dosisintervalls $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Die minimalen Steady-State-Plasmakonzentrationen erreichten Werte, die etwa um das Vierfache über den *In-vitro*-IC₉₀-Werten für die Anti-HIV-Aktivität lagen.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Emtricitabin aus Emtriva 200 mg Hartkapseln wird auf 93 % und die absolute Bioverfügbarkeit aus Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen auf 75 % geschätzt.

In einer Pilotstudie an Kindern und einer endgültigen Bioäquivalenz-Studie an Erwachsenen wurde nachgewiesen, dass Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen ungefähr 80 % der Bioverfügbarkeit von Emtriva 200 mg Hartkapseln aufweist. Der Grund für diesen Unterschied ist nicht bekannt. Auf Grund dieses Unterschieds in der Bioverfügbarkeit sollten 240 mg Emtricitabin in Form der Lösung zum Einnehmen zu ähnlichen Plasmakonzentrationen führen wie eine 200 mg-Hartkapsel Emtricitabin. Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 33 kg können deshalb entweder eine 200 mg-Hartkapsel täglich einnehmen oder Emtricitabin in einer maximalen Dosis von 240 mg (24 ml) einmal täglich als Lösung zum Einnehmen anwenden.

Da die systemische Exposition ($\text{AUC}_{0-\infty}$) gegenüber Emtricitabin weder bei gleichzeitiger Einnahme von Emtriva 200 mg Hartkapseln mit einer stark fetthaltigen Mahlzeit noch bei Einnahme von Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen mit einer fettarmen oder stark fetthaltigen Mahlzeit beeinträchtigt wurde, können Emtriva 200 mg Hartkapseln und Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Verteilung

Im Konzentrationsbereich von 0,02-200 µg/ml lag die Proteinbindung von Emtricitabin an humane Plasmaproteine *in vitro* konzentrationsunabhängig bei < 4 %. Das mittlere Plasma-Blut-Konzentrationsverhältnis lag bei etwa 1,0 und das mittlere Sperma-Plasma-Konzentrationsverhältnis bei ungefähr 4,0.

Das apparente Verteilungsvolumen nach intravenöser Anwendung von Emtricitabin belief sich auf $1,4 \pm 0,3$ l/kg, was darauf schließen lässt, dass Emtricitabin stark im gesamten Körper verteilt wird, sowohl in intrazelluläre als auch extrazelluläre Flüssigkeitsräume.

Biotransformation

Emtricitabin wird nur in geringem Umfang metabolisiert. Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (ca. 9 % der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zu 2'-O-Glucuronid (ca. 4 % der Dosis).

Emtricitabin hemmte *in vitro* nicht die Metabolisierung von Arzneimitteln, die von einem der folgenden humanen CYP450-Isoenzyme vermittelt wird: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4.

Emtricitabin hemmte auch nicht das für die Glucuronidierung verantwortliche Enzym Uridin-5'-Diphosphoglucuronyl-Transferase.

Elimination

Emtricitabin wird primär über die Nieren eliminiert, wobei die Dosis vollständig mit dem Urin (ca. 86 %) und der Fäzes (ca. 14 %) ausgeschieden wird. 13 % der Emtricitabin-Dosis lagen im Urin in Form von drei Metaboliten vor. Die systemische Clearance von Emtricitabin betrug im Durchschnitt 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). Nach oraler Anwendung liegt die Eliminations-Halbwertszeit von Emtricitabin bei ca. 10 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin ist in einem Dosisbereich von 25 - 200 mg nach einmaliger oder wiederholter Anwendung proportional zur Dosis.

Intrazelluläre Pharmakokinetik: In einer klinischen Studie betrug die intrazelluläre Halbwertszeit von Emtricitabin-Triphosphat in PBMCs 39 Stunden. Die intrazelluläre Triphosphat-Konzentration stieg mit der Dosis an, erreichte jedoch bei Dosen von 200 mg oder mehr ein Plateau.

Erwachsene mit Niereninsuffizienz

Die pharmakokinetischen Parameter wurden nach Anwendung einer Einzeldosis von 200 mg Emtricitabin als Hartkapsel bei 30 nicht HIV-infizierten Probanden ermittelt, die eine unterschiedlich ausgeprägte Niereninsuffizienz aufwiesen. Die Probanden wurden dabei auf Basis der Kreatinin-Clearance (Cl_{cr}) bei Studienbeginn gruppiert (normale Nierenfunktion bei Werten > 80 ml/min; leichte Funktionsstörung bei 50 - 80 ml/min; mittelgradige Funktionsstörung bei 30-49 ml/min, schwerwiegende Funktionsstörung bei < 30 ml/min sowie hämodialysepflichtige funktionale Anephrie bei < 15 ml/min).

Die systemische Exposition gegenüber Emtricitabin (Mittel \pm Standardabweichung) lag bei Probanden mit normaler Nierenfunktion bei $11,8 \pm 2,9$ µg·h/ml und stieg bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung auf $19,9 \pm 1,1$, bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung auf $25,0 \pm 5,7$ und bei Patienten mit schwerwiegender Nierenfunktionsstörung auf $34,0 \pm 2,1$ µg·h/ml.

Bei ESRD-Patienten, die eine Hämodialyse erhielten, wurden nach dreistündiger Dialysebehandlung etwa 30 % der Emtricitabin-Dosis im Dialysat wiedergefunden, wobei die Dialyse innerhalb von 1,5 Stunden nach Einnahme von Emtricitabin begonnen wurde (bei einer Blutflussrate von 400 ml/min und einer Dialysat-Flussrate von ca. 600 ml/min).

Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei Patienten ohne HBV-Infektion, die unterschiedlich stark ausgeprägte Leberinsuffizienzen aufwiesen, nicht untersucht. Im Allgemeinen ähnelte die Pharmakokinetik von Emtricitabin bei HBV-infizierten Patienten der von gesunden und HIV-infizierten Probanden.

Alter

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten über ältere Menschen (im Alter von über 65 Jahren) vor.

Geschlecht

Zwar lagen bei Frauen die mittleren C_{\max} - und C_{\min} -Werte ungefähr 20 % und die mittlere AUC 16 % über den Werten bei Männern, doch dieser Unterschied wurde nicht als klinisch signifikant eingestuft.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund der ethnischen Zugehörigkeit festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen ähnelt die Pharmakokinetik von Emtricitabin bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen (im Alter von 4 Monaten bis zu 18 Jahren) der von Erwachsenen.

Die mittlere AUC bei 77 Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen, die einmal täglich 6 mg/kg Emtricitabin als Lösung zum Einnehmen oder einmal täglich eine 200 mg-Hartkapsel Emtricitabin erhalten hatten, war vergleichbar mit der mittleren AUC von 10,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bei 20 Erwachsenen, die einmal täglich eine 200 mg-Hartkapsel eingenommen hatten.

In einer offenen nicht vergleichenden Studie mit 20 Neugeborenen von HIV-infizierten Müttern, die zwischen der ersten Lebenswoche und dem 3. Lebensmonat zwei Mal über 4 Tage täglich Emtricitabin Lösung (3 mg/kg) oral erhielten, wurden pharmakokinetische Daten generiert. Diese Dosis entspricht der halben Dosierung für Kinder ab dem vollendeten 4. Lebensmonat (6 mg/kg). Die Gesamt-Clearance im Steady-State (CL/F) stieg mit dem Alter während dieser drei Monate an, während die AUC zeitgleich sank. Die Emtricitabin-Exposition im Plasma (AUC) war bei Kleinkindern im Alter von bis zu 3 Monaten, die täglich 3 mg/kg Emtricitabin erhielten, vergleichbar mit der von HIV-infizierten Erwachsenen und Kindern über 4 Monaten bei einer täglichen Dosis von 6 mg/kg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten zu Emtricitabin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zuckerwatten-Aroma
Natriumedetat
Salzsäure
Methyl-4-hydroxybenzoat (E218)
Propylenglycol
Propyl-4-hydroxybenzoat (E216)
Natriumhydroxid
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Gelborange S (E110)
Gereinigtes Wasser
Xylitol (E967)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen: 45 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nach dem Öffnen: Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene Flasche aus Polyethylenterephthalat (PET) mit kindergesichertem Verschluss. Die Packung enthält außerdem einen 30-ml-Messbecher aus Polypropylen mit einer Mess-Skala in 1,0-ml-Schritten. Die Flasche enthält 170 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Die Patienten müssen angewiesen werden, eventuelle Lösungsreste, die 45 Tage nach dem Öffnen noch in der Flasche vorhanden sind, entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen oder an die Apotheke zurückzugeben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/261/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Oktober 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Der Inhaber dieser Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Europäische Kommission über die Pläne für das Inverkehrbringen des im Rahmen dieser Entscheidung genehmigten Arzneimittels informieren.

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
ETIKETTIERUNG DER FLASCHE UND DES UMKARTONS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtriva 200 mg Hartkapseln
Emtricitabin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Emtricitabin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Hartkapseln.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/261/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Emtriva [nur äußere Umhüllung]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC {Nummer}
SN {Nummer}
NN {Nummer}

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
ETIKETTIERUNG DES UMKARTONS DER BLISTERPACKUNG**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtriva 200 mg Hartkapseln
Emtricitabin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Emtricitabin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Hartkapseln.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/261/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Emtriva [nur äußere Umhüllung]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC {Nummer}
SN {Nummer}
NN {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Emtriva 200 mg Hartkapseln
Emtricitabin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Ireland UC

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS ETIKETTIERUNG DER FLASCHE UND DES UMKARTONS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Emtricitabin

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 10 mg Emtricitabin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält E110, E216, E218, Natrium und Propylenglycol, siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

170 ml Lösung zum Einnehmen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG
--

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH
--

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach dem Öffnen: Die Lösung sollte innerhalb von 45 Tagen aufgebraucht werden. Schreiben Sie möglichst das Datum, an dem Sie diese aus dem Kühlschrank entnommen haben, auf die Verpackung.

Geöffnet am:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nach dem Öffnen: Nicht über 25°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/261/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Emtriva [nur äußere Umhüllung]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC {Nummer}
SN {Nummer}
NN {Nummer}

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Emtriva 200 mg Hartkapseln Emtricitabin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Emtriva und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Emtriva beachten?
3. Wie ist Emtriva einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Emtriva aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Emtriva und wofür wird es angewendet?

Emtriva ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) bei Erwachsenen, Kindern und bei Kleinkindern im Alter von 4 Monaten und darüber. Emtriva 200 mg Hartkapseln **eignen sich nur für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 33 kg**. Emtriva Lösung zum Einnehmen steht Personen, die Probleme beim Schlucken der Hartkapseln haben, zur Verfügung.

Emtriva enthält den Wirkstoff *Emtricitabin*. Dieser Wirkstoff ist eine *antiretrovirale* Substanz, die zur Behandlung einer HIV-Infektion dient. Emtricitabin ist ein *Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer* (NRTI), welcher eine Störung der normalen Aktivität eines Enzyms (Reverse Transkriptase) bewirkt, das für die Vermehrung von HIV wichtig ist. Emtriva kann die Menge an HI-Viren in Ihrem Blut (die Viruslast) verringern. Es kann außerdem dazu beitragen, die Anzahl der T-Zellen, die auch CD4-Zellen genannt werden, zu erhöhen. Emtriva muss stets in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung einer HIV-Infektion angewendet werden.

Dieses Arzneimittel ist kein Heilmittel für eine HIV-Infektion. Sie können während der Einnahme von Emtriva weiterhin Infektionen oder andere HIV-assoziierte Erkrankungen bekommen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Emtriva beachten?

Emtriva darf nicht eingenommen werden,

- **Wenn Sie allergisch** gegen Emtricitabin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

→ **Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, falls dies auf Sie zutrifft.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie früher eine Nierenerkrankung hatten** oder wenn Untersuchungen auf Nierenprobleme hingewiesen haben. Vor Beginn der Behandlung wird Ihr Arzt möglicherweise Blutuntersuchungen anordnen, um Ihre Nierenfunktion zu kontrollieren. Möglicherweise wird Ihr Arzt Ihnen raten, die Kapseln seltener als in der üblichen Dosierung einzunehmen oder er verordnet Ihnen Emtriva Lösung zum Einnehmen. Möglicherweise ordnet Ihr Arzt während Ihrer Behandlung Blutuntersuchungen zur Überwachung Ihrer Nieren an.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie älter als 65 Jahre sind.** Die Einnahme von Emtriva wurde nicht bei Patienten im Alter von über 65 Jahren untersucht. Falls Sie älter sind und Ihr Arzt Ihnen Emtriva verordnet hat, wird er Sie sorgfältig beobachten.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an einer Lebererkrankung, einschließlich einer Hepatitis, leiden oder gelitten haben.** Patienten mit einer Lebererkrankung einschließlich einer chronischen Hepatitis B oder C, die antiretrovirale Arzneimittel erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender und möglicherweise tödlich verlaufender Leberkomplikationen auf. Wenn Sie eine Hepatitis-B-Infektion haben, wird Ihr Arzt sorgfältig das bestmögliche Behandlungsschema für Sie auswählen. Wenn Sie in Ihrer Vorgeschichte eine Lebererkrankung oder eine chronische Hepatitis-B-Infektion haben, wird Ihr Arzt möglicherweise Blutuntersuchungen zur sorgfältigen Überwachung der Leberfunktion durchführen.
- **Achten Sie auf Infektionen.** Wenn bei Ihnen eine fortgeschrittene HIV-Erkrankung (AIDS) vorliegt und Sie eine andere Infektion haben, können ab dem Beginn der Therapie mit Emtriva Entzündungen auftreten, oder die Symptome einer Infektion können sich verschlechtern. Solche Anzeichen können darauf schließen lassen, dass das verbesserte Immunsystem Ihres Körpers sich gegen die Infektion zur Wehr setzt. **Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, falls Sie, kurz nach Beginn der Behandlung mit Emtriva, Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion bemerken.

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

- **Knochenerkrankungen.** Bei einigen Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationstherapie, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie Emtriva nicht an Kleinkinder unter 4 Monaten.

Einnahme von Emtriva zusammen mit anderen Arzneimitteln

Sie sollten Emtriva nicht einnehmen, wenn Sie bereits andere Arzneimittel einnehmen, die Emtricitabin oder Lamivudin enthalten, welche ebenfalls zur Behandlung einer HIV-Infektion eingesetzt werden, es sei denn, Ihr Arzt hat dies so verordnet.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Brechen Sie die Therapie nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie Emtriva während der Schwangerschaft eingenommen haben, kann Ihr Arzt Sie zu regelmäßigen Blutuntersuchungen und anderen Diagnoseverfahren einbestellen, um die Entwicklung Ihres Kindes zu überwachen. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft NRTIs eingenommen haben, überwog der Nutzen durch den Schutz vor HIV das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen.

Sie dürfen nicht stillen, wenn Sie Emtriva einnehmen. Der Grund ist, dass der Wirkstoff dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übertritt.

Bei HIV-positiven Frauen wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies **so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen**.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Emtriva kann Schwindelgefühle hervorrufen. Falls während der Behandlung mit Emtriva ein Schwindelgefühl auftritt, **dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen** und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist Emtriva einzunehmen?

- **Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein.** Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt:

- **Erwachsene: Eine 200 mg-Hartkapsel täglich zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon.** Schlucken Sie die Hartkapsel mit einem Glas Wasser.
- **Kinder und Jugendliche bis zu 18 Jahren** mit einem Körpergewicht von mindestens 33 kg, die Hartkapseln schlucken können: Eine 200 mg-Hartkapsel täglich zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon.

Für Kleinkinder ab 4 Monaten sowie für Kinder, Jugendliche und Patienten, die Probleme beim Schlucken von Hartkapseln haben und für Patienten mit Nierenproblemen steht Emtriva auch als Lösung zum Einnehmen zur Verfügung. Wenn Ihnen das Schlucken der Hartkapseln schwer fällt, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- **Nehmen Sie stets die von Ihrem Arzt verordnete Dosis ein.** Damit wird gewährleistet, dass Ihr Arzneimittel seine volle Wirkung entfalten kann und das Risiko einer Resistenzentwicklung gegen die Behandlung verringert wird. Ändern Sie Ihre Dosis nur, wenn Ihr Arzt dies angeordnet hat.
- **Falls Sie an einer Nierenerkrankung leiden,** wird Ihr Arzt Sie möglicherweise anweisen, Emtriva weniger häufig einzunehmen.
- **Ihr Arzt wird Ihnen Emtriva in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verschreiben.** Bitte lesen Sie in den Packungsbeilagen der anderen antiretroviralen Arzneimittel nach, wie diese Arzneimittel anzuwenden sind.

Wenn Sie eine größere Menge von Emtriva eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder die nächste Notaufnahme zur Beratung, wenn Sie versehentlich zu viele Emtriva-Hartkapseln eingenommen haben. Nehmen Sie den Umkarton mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Emtriva vergessen haben

Es ist wichtig, dass Sie keine Einnahme von Emtriva auslassen.

Wenn Sie eine Einnahme von Emtriva um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit ausgelassen haben, holen Sie diese so bald wie möglich nach und nehmen Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.

Wenn es ohnehin fast Zeit für Ihre nächste Dosis ist (weniger als 12 Stunden), holen Sie die versäumte Dosis nicht mehr nach. Warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie sich übergeben haben

Wenn Sie sich in weniger als einer Stunde nach der Einnahme von Emtriva übergeben haben, müssen Sie eine weitere Kapsel einnehmen. Sie brauchen keine weitere Kapsel einzunehmen, wenn Sie sich mehr als eine Stunde nach der Einnahme von Emtriva übergeben haben.

Wenn Sie die Einnahme von Emtriva abbrechen

- **Setzen Sie die Behandlung mit Emtriva nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.** Das Abbrechen der Behandlung mit Emtriva kann zu einer verringerten Wirksamkeit der von Ihrem Arzt verordneten Therapie gegen HIV führen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie die Einnahme von Emtriva unterbrechen, insbesondere wenn Sie unter einer Nebenwirkung oder einer anderen Erkrankung leiden. Kontaktieren Sie erneut Ihren Arzt, bevor Sie wieder mit der Einnahme von Emtriva-Kapseln beginnen.
- **Wenn Sie sowohl mit HIV als auch mit Hepatitis B infiziert sind,** ist es besonders wichtig, dass Sie Ihre Behandlung mit Emtriva nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt absetzen. Bei einigen Patienten zeigten Blutuntersuchungen oder Symptome eine Verschlechterung der Hepatitis nach dem Absetzen von Emtriva. Möglicherweise müssen Sie noch mehrere Monate nach Behandlungsende Bluttests durchführen lassen. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder -zirrhose wird das Abbrechen der Behandlung nicht empfohlen, da dies zu einer Verschlechterung der Hepatitis führen kann.

Informieren Sie Ihren Arzt bitte unverzüglich über alle neuen oder ungewöhnlichen Symptome, die Ihnen nach dem Absetzen der Behandlung auffallen, vor allem Symptome, die Sie mit Ihrer Hepatitis-B-Infektion in Zusammenhang bringen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

Häufigste Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen treten **sehr häufig** auf (diese können bei mindestens 10 von 100 Patienten auftreten):

- Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit
- Muskelschmerzen und -schwäche (bei einem erhöhten Kreatinkinase-Wert im Blut)

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen treten **häufig** auf (diese können bei bis zu 10 von 100 Patienten auftreten):

- Schwindelgefühl, Schwächegefühl, Schlafstörungen, abnorme Träume
- Erbrechen, Verdauungsprobleme, die nach den Mahlzeiten zu Beschwerden führen, Bauchschmerzen
- Hautausschläge (einschließlich roter Flecken oder Male, manchmal mit Blasenbildung oder Hautschwellung), die allergische Reaktionen darstellen können, Juckreiz, Veränderung der Hautfarbe einschließlich dunkler Hautflecken
- Schmerzen

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- verringerte Zahl an weißen Blutkörperchen (eine verringerte Zahl weißer Blutkörperchen [Leukozyten] kann Sie anfälliger für Infektionen machen)
- erhöhte Triglyceridwerte (Fettsäuren), Galle oder Zucker im Blut
- Erkrankungen der Leber und der Bauchspeicheldrüse

Die folgenden Nebenwirkungen treten **gelegentlich** auf (diese können bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten):

- Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen)
- Schwellung im Gesicht, der Lippen, der Zunge oder des Halses (Angioödem)

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Bei Kindern, die Emtricitabin, einnahmen, führte dies außerdem sehr häufig zu einer **Veränderung der Hautfarbe** einschließlich dunkler Hautflecken und häufig zu einer **Anämie** (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen). Wenn die Bildung roter Blutkörperchen verringert ist, kann ein Kind Symptome wie Müdigkeit oder Atemnot haben.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Emtriva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche, der Blisterpackung und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Emtriva enthält

- **Der Wirkstoff ist *Emtricitabin*.** Jede Emtriva Hartkapsel enthält 200 mg Emtricitabin.
- **Die sonstigen Bestandteile sind:**

Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose (E460), Crospovidon, Magnesiumstearat (E572), Povidon (E1201)

Kapselhülle: Gelatine, Indigocarmin (E132), Titandioxid (E171)

Druckfarbe bestehend aus: Eisen(II,III)-oxid (E172), Schellack (E904)

Wie Emtriva aussieht und Inhalt der Packung

Emtriva Hartkapseln haben ein weißes Unterteil mit einem hellblauen Oberteil. Auf jeder Kapsel ist in schwarzer Farbe auf dem Oberteil „200 mg“ und auf dem Unterteil „GILEAD“ sowie [Gilead-Logo] aufgedruckt. Emtriva ist in Flaschen oder in Blisterpackungen mit 30 Kapseln erhältlich.

Für Kinder und Kleinkinder im Alter von 4 Monaten und darüber, Patienten mit Schluckbeschwerden und Patienten mit Nierenproblemen steht Emtriva auch in Form einer Lösung zum Einnehmen zur Verfügung. Für Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen gibt es eine separate Packungsbeilage.

Pharmazeutischer Unternehmer

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen Emtricitabin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Emtriva und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Emtriva beachten?
3. Wie ist Emtriva einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Emtriva aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Emtriva und wofür wird es angewendet?

Emtriva ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) bei Erwachsenen, Kindern und bei Kleinkindern im Alter von 4 Monaten und darüber. Emtriva Lösung zum Einnehmen eignet sich besonders für Personen, die Probleme beim Schlucken der Hartkapseln haben.

Emtriva enthält den Wirkstoff *Emtricitabin*. Dieser Wirkstoff ist eine *antiretrovirale* Substanz, die zur Behandlung einer HIV-Infektion dient. Emtricitabin ist ein *Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer* (NRTI), welcher eine Störung der normalen Aktivität eines Enzyms (Reverse Transkriptase) bewirkt, das für die Vermehrung von HIV wichtig ist. Emtriva kann die Menge an HI-Viren in Ihrem Blut (die Viruslast) verringern. Es kann außerdem dazu beitragen, die Anzahl der T-Zellen, die auch CD4-Zellen genannt werden, zu erhöhen. Emtriva muss stets in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung einer HIV-Infektion angewendet werden.

Dieses Arzneimittel ist kein Heilmittel für eine HIV-Infektion. Sie können während der Einnahme von Emtriva weiterhin Infektionen oder andere HIV-assoziierte Erkrankungen bekommen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Emtriva beachten?

Emtriva darf nicht eingenommen werden,

- **Wenn Sie allergisch** gegen Emtricitabin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

→ **Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, falls dies auf Sie zutrifft.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie früher eine Nierenerkrankung hatten** oder wenn Untersuchungen auf Nierenprobleme hingewiesen haben. Vor Beginn der Behandlung wird Ihr

Arzt möglicherweise Blutuntersuchungen anordnen, um Ihre Nierenfunktion zu kontrollieren. Möglicherweise wird Ihr Arzt Ihnen raten, die Dosis der Lösung zum Einnehmen zu reduzieren, oder er verordnet Ihnen Emtriva-Hartkapseln. Möglicherweise ordnet Ihr Arzt während Ihrer Behandlung Blutuntersuchungen zur Überwachung Ihrer Nieren an.

- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie älter als 65 Jahre sind.** Die Einnahme von Emtriva wurde nicht bei Patienten im Alter von über 65 Jahren untersucht. Falls Sie älter sind und Ihr Arzt Ihnen Emtriva verordnet hat, wird er Sie sorgfältig beobachten.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an einer Lebererkrankung, einschließlich einer Hepatitis, leiden oder gelitten haben.** Patienten mit einer Lebererkrankung einschließlich einer chronischen Hepatitis B oder C, die antiretrovirale Arzneimittel erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender und möglicherweise tödlich verlaufender Leberkomplikationen auf. Wenn Sie eine Hepatitis-B-Infektion haben, wird Ihr Arzt sorgfältig das bestmögliche Behandlungsschema für Sie auswählen. Wenn Sie in Ihrer Vorgeschichte eine Lebererkrankung oder eine chronische Hepatitis-B-Infektion haben, wird Ihr Arzt möglicherweise Blutuntersuchungen zur sorgfältigen Überwachung der Leberfunktion durchführen.
- **Achten Sie auf Infektionen.** Wenn bei Ihnen eine fortgeschrittene HIV-Erkrankung (AIDS) vorliegt und Sie eine andere Infektion haben, können ab dem Beginn der Therapie mit Emtriva Entzündungen auftreten, oder die Symptome einer Infektion können sich verschlechtern. Solche Anzeichen können darauf schließen lassen, dass das verbesserte Immunsystem Ihres Körpers sich gegen die Infektion zur Wehr setzt. **Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, falls Sie, kurz nach Beginn der Behandlung mit Emtriva, Anzeichen einer Entzündung oder einer Infektion bemerken.

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

- **Knochenerkrankungen.** Bei einigen Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviral Kombinationstherapie, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie Emtriva nicht an Kleinkinder unter 4 Monaten.

Einnahme von Emtriva zusammen mit anderen Arzneimitteln

Sie sollten Emtriva nicht einnehmen, wenn Sie bereits andere Arzneimittel einnehmen, die Emtricitabin oder Lamivudin enthalten, welche ebenfalls zur Behandlung einer HIV-Infektion eingesetzt werden, es sei denn, Ihr Arzt hat dies so verordnet.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Brechen Sie die Therapie nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie Emtriva während der Schwangerschaft eingenommen haben, kann Ihr Arzt Sie zu regelmäßigen Blutuntersuchungen und anderen Diagnoseverfahren einbestellen, um die Entwicklung Ihres Kindes zu überwachen. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft NRTIs eingenommen haben, überwog der Nutzen durch den Schutz vor HIV das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen.

Sie dürfen nicht stillen, wenn Sie Emtriva einnehmen. Der Grund ist, dass der Wirkstoff dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übertritt.

Bei HIV-positiven Frauen wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies **so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen**.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Emtriva kann Schwindelgefühle hervorrufen. Falls während der Behandlung mit Emtriva ein Schwindelgefühl auftritt, **dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen** und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Emtriva Lösung zum Einnehmen enthält:

Der Farbstoff Gelborange S (E110) kann allergische Reaktionen auslösen. Die Stoffe Methyl-4-hydroxybenzoat (E218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (E216) können (möglicherweise zeitlich verzögert) allergische Reaktionen auslösen. Dieses Arzneimittel enthält 38 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 24 ml. Dies entspricht 1,8 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Dieses Arzneimittel enthält außerdem 480 mg Propylenglycol pro 24 ml (maximale Einzeldosis), dies entspricht einer Maximalmenge von 12 mg/kg/Tag.

3. Wie ist Emtriva einzunehmen?

- **Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein.** Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt:

- **Erwachsene:** Ihr Arzt wird Sie über die richtige Menge Emtriva Lösung zum Einnehmen informieren. Emtriva Lösung zum Einnehmen kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.
- **Kleinkinder, Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 40 kg oder weniger:** Für Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen wird die Dosis auf Basis Ihres Körpergewichts

berechnet. Die folgende Tabelle zeigt Beispiele für das Körpergewicht und die entsprechenden Dosierungen und Mengen der Lösung zum Einnehmen, die jeden Tag einzunehmen sind:

Körpergewicht (kg)	Täglich	
	Emtricitabin Dosis (mg)	Wieviel der 10 mg/ml Lösung (ml) ist einzunehmen
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

Stellen Sie sicher, dass Sie genau wissen, wie Sie die richtige Menge Lösung zum Einnehmen abmessen und anwenden sollen, je nach Körpergewicht der zu behandelnden Person. Verwenden Sie den im Karton mitgelieferten Messbecher, um die genaue Dosis abzumessen. Der Messbecher ist mit einer Stricheinteilung versehen, und jeder Strich entspricht einem ml Lösung.

Wenn Sie nicht ganz sicher sind, wie viel Emtriva Sie einnehmen sollen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

- **Nehmen Sie stets die von Ihrem Arzt verordnete Dosis ein.** Damit wird gewährleistet, dass Ihr Arzneimittel seine volle Wirkung entfalten kann und das Risiko einer Resistenzentwicklung gegen die Behandlung verringert wird. Ändern Sie Ihre Dosis nur, wenn Ihr Arzt dies angeordnet hat.
- **Falls Sie an einer Nierenerkrankung leiden,** wird Ihr Arzt Sie möglicherweise anweisen, Emtriva weniger häufig einzunehmen.
- **Ihr Arzt wird Ihnen Emtriva in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verschreiben.** Bitte lesen Sie in den Packungsbeilagen der anderen antiretroviralen Arzneimittel nach, wie diese Arzneimittel anzuwenden sind.

Emtriva ist auch in Form von Hartkapseln erhältlich. Diese eignen sich nur für Patienten, die ein Körpergewicht von mindestens 33 kg haben und die Hartkapseln schlucken können. Die Blutkonzentration nach Einnahme einer Emtriva 200 mg Hartkapsel ähnelt der nach Einnahme von 24 ml der Lösung zum Einnehmen. Falls Sie von der Emtriva Lösung zum Einnehmen zu Emtriva Hartkapseln wechseln wollen, sprechen Sie bitte Ihren Arzt darauf an.

Wenn Sie eine größere Menge von Emtriva eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder die nächste Notaufnahme zur Beratung, wenn Sie versehentlich zu viel Emtriva Lösung zum Einnehmen eingenommen haben. Nehmen Sie die Arzneimittelflasche mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Emtriva vergessen haben

Es ist wichtig, dass Sie keine Einnahme von Emtriva auslassen.

Wenn Sie eine Einnahme von Emtriva um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit ausgelassen haben, holen Sie diese so bald wie möglich nach und nehmen Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.

Wenn es ohnehin fast Zeit für Ihre nächste Dosis ist (weniger als 12 Stunden), holen Sie die versäumte Dosis nicht mehr nach. Warten Sie und nehmen Sie die nächste Dosis zum gewohnten

Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie sich übergeben haben

Wenn Sie sich in weniger als einer Stunde nach der Einnahme von Emtriva übergeben haben, müssen Sie eine weitere Dosis einnehmen. Sie brauchen keine weitere Dosis einzunehmen, wenn Sie sich mehr als eine Stunde nach der Einnahme von Emtriva übergeben haben.

Wenn Sie die Einnahme von Emtriva abbrechen

- **Setzen Sie die Behandlung mit Emtriva nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.** Das Abbrechen der Behandlung mit Emtriva kann zu einer verringerten Wirksamkeit der von Ihrem Arzt verordneten Therapie gegen HIV führen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie die Einnahme von Emtriva unterbrechen, insbesondere wenn Sie unter einer Nebenwirkung oder einer anderen Erkrankung leiden. Kontaktieren Sie erneut Ihren Arzt, bevor Sie wieder mit der Einnahme von Emtriva Lösung zum Einnehmen beginnen.
- **Wenn Sie sowohl mit HIV als auch mit Hepatitis B infiziert sind,** ist es besonders wichtig, dass Sie Ihre Behandlung mit Emtriva nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt absetzen. Bei einigen Patienten zeigten Blutuntersuchungen oder Symptome eine Verschlechterung der Hepatitis nach dem Absetzen von Emtriva. Möglicherweise müssen Sie noch mehrere Monate nach Behandlungsende Bluttests durchführen lassen. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder -zirrhose wird das Abbrechen der Behandlung nicht empfohlen, da dies zu einer Verschlechterung der Hepatitis führen kann.

Informieren Sie Ihren Arzt bitte unverzüglich über alle neuen oder ungewöhnlichen Symptome, die Ihnen nach dem Absetzen der Behandlung auffallen, vor allem Symptome, die Sie mit Ihrer Hepatitis-B-Infektion in Zusammenhang bringen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

Häufigste Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen treten **sehr häufig** auf (diese können bei mindestens 10 von 100 Patienten auftreten):

- Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit
- Muskelschmerzen und -schwäche (bei einem erhöhten Kreatinkinase-Wert im Blut)

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen treten **häufig** auf (diese können bei bis zu 10 von 100 Patienten auftreten):

- Schwindelgefühl, Schwächegefühl, Schlafstörungen, abnorme Träume
- Erbrechen, Verdauungsprobleme, die nach den Mahlzeiten zu Beschwerden führen, Bauchschmerzen
- Hautausschläge (einschließlich roter Flecken oder Male, manchmal mit Blasenbildung oder Hautschwellung), die allergische Reaktionen darstellen können, Juckreiz, Veränderung der Hautfarbe einschließlich dunkler Hautflecken
- Schmerzen

Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:

- verringerte Zahl an weißen Blutkörperchen (eine verringerte Zahl weißer Blutkörperchen [Leukozyten] kann Sie anfälliger für Infektionen machen)
- erhöhte Triglyceridwerte (Fettsäuren), Galle oder Zucker im Blut
- Erkrankungen der Leber und der Bauchspeicheldrüse

Die folgenden Nebenwirkungen treten **gelegentlich** auf (diese können bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten):

- Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen)
- Schwellung im Gesicht, der Lippen, der Zunge oder des Halses (Angioödem)

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Bei Kindern, die Emtricitabin, einnahmen, führte dies außerdem sehr häufig zu einer **Veränderung der Hautfarbe** einschließlich dunkler Hautflecken und häufig zu einer **Anämie** (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen). Wenn die Bildung roter Blutkörperchen verringert ist, kann ein Kind Symptome wie Müdigkeit oder Atemnot haben.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Emtriva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Bis zum Öffnen im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Die Flasche nach dem Öffnen nicht über 25°C lagern. Sie sollten den Flascheninhalt innerhalb von 45 Tagen nach dem Öffnen aufbrauchen. Schreiben Sie möglichst das Datum auf die Verpackung, an dem Sie diese aus dem Kühlschrank entnommen haben.

Entsorgen Sie eventuelle Lösungsreste, die noch 45 Tage nach dem Öffnen der Flasche vorhanden sind, entsprechend den nationalen Anforderungen oder geben Sie diese an die Apotheke zurück.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Emtriva enthält

- **Der Wirkstoff ist *Emtricitabin*.** 1 ml Emtriva Lösung zum Einnehmen enthält 10 mg Emtricitabin (10 mg/ml).
- **Die sonstigen Bestandteile sind:** Zuckerwatten-Aroma, Natriumedetat, Salzsäure, Methyl-4-hydroxybenzoat (E218), Propylenglycol, Propyl-4-hydroxybenzoat (E216), Natriumhydroxid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Gelborange S (E110), gereinigtes Wasser, Xylitol (E967).

Wie Emtriva aussieht und Inhalt der Packung

Emtriva Lösung zum Einnehmen ist eine klare, orange bis dunkelorange Lösung und ist in Flaschen mit 170 ml Inhalt und einem Messbecher erhältlich.

Emtriva steht auch in Form von Hartkapseln zur Verfügung. Diese eignen sich nur für Patienten, die ein Körpergewicht von mindestens 33 kg haben und Hartkapseln schlucken können. Für Emtriva 200 mg Hartkapseln gibt es eine separate Packungsbeilage.

Pharmazeutischer Unternehmer

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.