

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emtriva 200 mg harde capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke harde capsule bevat 200 mg emtricitabine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule.

Elke capsule bestaat uit een ondoorzichtig wit onderste deel en een ondoorzichtig lichtblauw bovenste deel en heeft een afmeting van 19,4 mm x 6,9 mm. Elke capsule is bedrukt met “200 mg” op het bovenste deel en “GILEAD” en [Gilead logo] op het onderste deel in zwarte inkt.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Emtriva is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (HIV-1) geïnfecteerde volwassenen en kinderen in de leeftijd van 4 maanden en ouder.

Deze indicatie is gebaseerd op onderzoeken bij nog niet eerder behandelde patiënten en reeds eerder behandelde patiënten bij wie het virus onder stabiele controle is. Er is geen ervaring met het gebruik van Emtriva bij patiënten bij wie het huidige regime niet aanslaat of bij wie meerdere regimes niet aangeslagen zijn (zie rubriek 5.1).

Bij het beslissen over een nieuw regime voor patiënten bij wie een antiretroviraal regime niet is aangeslagen, dient men de mutatiepatronen toegekend aan verschillende geneesmiddelen en de behandelingsanamnese van de individuele patiënt zorgvuldig in acht te nemen. Indien mogelijk kan het testen op resistentie aangewezen zijn.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties.

#### Dosering

Emtriva 200 mg harde capsules kunnen met of zonder voedsel ingenomen worden.

*Volwassenen:* De aanbevolen dosis Emtriva is 200 mg (één harde capsule), eenmaal daags oraal in te nemen.

Wanneer een patiënt een dosis Emtriva heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Emtriva zo snel mogelijk met of zonder voedsel innemen en doorgaan met zijn/haar normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis Emtriva heeft overgeslagen en dit later dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt en het bijna tijd is voor zijn/haar volgende dosis, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer de patiënt binnen 1 uur na het innemen van Emtriva overgeeft, moet hij/zij een nieuwe dosis innemen. Wanneer de patiënt na meer dan 1 uur na het innemen van Emtriva overgeeft, hoeft hij/zij geen nieuwe dosis in te nemen.

#### Speciale patiëntgroepen

*Ouderen:* Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten ouder dan 65 jaar. Een aanpassing van de aanbevolen dagdosis voor volwassenen is echter naar alle waarschijnlijkheid niet noodzakelijk tenzij er tekenen van nierinsufficiëntie optreden.

*Nierinsufficiëntie:* Emtricitabine wordt via de nieren uitgescheiden en de blootstelling aan emtricitabine neemt aanzienlijk toe bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Aanpassing van de dosis of van het doseringsinterval is nodig bij alle patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min (zie rubriek 4.4).

Tabel 1 hieronder bevat richtlijnen voor de aanpassing van het doseringsinterval voor de 200 mg harde capsules afhankelijk van de mate van nierinsufficiëntie. De veiligheid en werkzaamheid van de aanpassing van het doseringsinterval naar om de 72 of 96 uur bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min zijn niet klinisch geëvalueerd. De klinische respons op de behandeling en de nierfunctie dienen daarom nauwlettend geobserveerd te worden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie kunnen ook behandeld worden met Emtriva 10 mg/ml drank om voor een verlaagde dagdosis emtricitabine te zorgen. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor Emtriva 10 mg/ml drank.

**Tabel 1: Richtlijnen voor het doseringsinterval voor de 200 mg harde capsules aangepast op geleide van de creatinineklaring**

	Creatinineklaring (ml/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (functioneel nierloos met noodzaak van periodieke hemodialyse)*
<b>Aanbevolen doseringsinterval voor 200 mg harde capsules</b>	Eén harde capsule (200 mg) om de 24 uur	Eén harde capsule (200 mg) om de 72 uur	Eén harde capsule (200 mg) om de 96 uur

\* Er is uitgegaan van drie hemodialysesessies per week, elk met een duur van 3 uur en beginnend ten minste 12 uur na toediening van de laatste dosis emtricitabine.

Patiënten met terminale nieraandoening (*End Stage Renal Disease, ESRD*) die worden behandeld met andere vormen van dialyse zoals ambulante peritoneale dialyse zijn niet onderzocht en er kunnen geen dosisaanbevelingen gedaan worden.

*Leverinsufficiëntie:* Er zijn geen gegevens beschikbaar op basis waarvan een dosisaanbeveling gedaan kan worden voor patiënten met leverinsufficiëntie. Op grond van de minimale metabolisering van emtricitabine en de renale eliminatieroute is het echter onwaarschijnlijk dat een dosisaanpassing bij patiënten met leverinsufficiëntie noodzakelijk zou zijn (zie rubriek 5.2).

Als de behandeling met Emtriva wordt gestopt bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en hepatitis B-virus (HBV), dienen deze patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van exacerbatie van hepatitis (zie rubriek 4.4).

*Pediatrische patiënten:* De aanbevolen dosis Emtriva voor kinderen in de leeftijd van 4 maanden en ouder en adolescenten tot en met 18 jaar met een gewicht van ten minste 33 kg die in staat zijn harde capsules te slikken, is 200 mg (één harde capsule), eenmaal daags oraal in te nemen.

Er zijn geen gegevens met betrekking tot de werkzaamheid en slechts zeer beperkte gegevens met betrekking tot de veiligheid van emtricitabine bij zuigelingen jonger dan 4 maanden. Daarom wordt Emtriva niet aangeraden voor gebruik bij zuigelingen die jonger zijn dan 4 maanden (zie voor farmacokinetische gegevens voor deze leeftijdscategorie rubriek 5.2).

Er zijn geen gegevens beschikbaar op basis waarvan een dosisaanbeveling gedaan kan worden voor pediatrische patiënten met nierinsufficiëntie.

#### Wijze van toediening

Emtriva 200 mg harde capsules dienen eenmaal daags, oraal, met of zonder voedsel te worden ingenomen.

Emtriva is ook verkrijgbaar als een 10 mg/ml drank voor gebruik bij zuigelingen in de leeftijd van 4 maanden en ouder, bij kinderen en patiënten die geen harde capsules kunnen slikken en bij patiënten met nierinsufficiëntie. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor Emtriva 10 mg/ml drank. Aangezien er tussen de presentatievormen van de harde capsule en de drank een verschil in de biobeschikbaarheid van emtricitabine bestaat, leidt 240 mg emtricitabine toegediend als drank naar alle waarschijnlijkheid tot vergelijkbare plasmaconcentraties als die waargenomen na toediening van één harde capsule met 200 mg emtricitabine (zie rubriek 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Algemeen

Emtricitabine wordt niet aanbevolen als monotherapie voor de behandeling van HIV-infecties. Het moet gebruikt worden in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Raadpleeg ook de Samenvattingen van de productkenmerken van de andere in de combinatietherapie gebruikte antiretrovirale geneesmiddelen.

#### Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Emtriva dient niet te worden ingenomen met andere geneesmiddelen die emtricitabine bevatten of met geneesmiddelen die lamivudine bevatten.

#### Opportunistische infecties

Patiënten die emtricitabine of een andere antiretrovirale therapie krijgen, kunnen opportunistische infecties en andere complicaties van HIV-infecties blijven ontwikkelen en moeten derhalve onder nauwlettende klinische observatie blijven van artsen met ervaring in de behandeling van patiënten met HIV-geassocieerde aandoeningen.

#### Nierfunctie

Emtricitabine wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden door glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie. Emtricitabine-blootstelling kan aanzienlijk verhoogd zijn bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) die een dagelijkse dosis van 200 mg emtricitabine als harde capsules of 240 mg als drank krijgen. Dientengevolge is een aanpassing van het doseringsinterval (bij gebruik van Emtriva 200 mg harde capsules) of een verlaging van de dagdosis emtricitabine (bij gebruik van Emtriva 10 mg/ml drank) nodig bij alle patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min. De veiligheid en werkzaamheid van de in rubriek 4.2 gegeven richtlijnen voor het aanpassen van het doseringsinterval zijn gebaseerd op farmacokinetische gegevens en modellen op basis van een enkele dosis en zijn niet klinisch geëvalueerd. De klinische respons op de behandeling en de nierfunctie dienen daarom nauwlettend geobserveerd te worden bij patiënten die worden behandeld met emtricitabine met verlengde doseringsintervallen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gelijktijdige toediening van emtricitabine met geneesmiddelen die worden uitgescheiden via actieve tubulaire secretie, aangezien deze gelijktijdige toediening kan leiden tot een verhoging van serumconcentraties van óf emtricitabine óf een gelijktijdig toegediend geneesmiddel als gevolg van competitie voor deze eliminatieweg (zie rubriek 4.5).

### Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde HIV-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

### Leverfunctie

Patiënten met een reeds bestaande leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, vertonen vaker leverfunctie-afwijkingen tijdens gecombineerde antiretrovirale therapie (CART) en dienen conform de standaardprocedures gecontroleerd te worden. Patiënten met chronische hepatitis-B- of hepatitis-C-infectie die behandeld worden met CART, hebben een verhoogd risico op ernstige, en mogelijk fatale, hepatische bijwerkingen. Raadpleeg bij gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C de betreffende Samenvatting van de productkenmerken voor deze geneesmiddelen.

Zijn er aanwijzingen voor exacerbaties van leverziekte bij dergelijke patiënten, dan moet onderbreken of stoppen van de behandeling overwogen worden.

### Patiënten met gelijktijdige infectie met HBV

Emtricitabine is *in vitro* werkzaam tegen HBV. Er zijn echter beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van emtricitabine (als een 200 mg harde capsule, eenmaal daags toegediend) bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV. Het gebruik van emtricitabine bij patiënten met chronische HBV-infectie induceert hetzelfde mutatiepatroon in het YMDD-motief zoals waargenomen bij lamivudinetherapie. De YMDD-mutatie veroorzaakt resistentie tegen zowel emtricitabine als lamivudine.

Patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV dienen gedurende ten minste enige maanden na het stoppen van de behandeling met emtricitabine door middel van klinisch vervolgonderzoek en laboratoriumonderzoek nauwlettend gecontroleerd te worden op tekenen van exacerbaties van hepatitis. Dergelijke exacerbaties zijn waargenomen na het stoppen van de behandeling met emtricitabine bij patiënten met HBV-infectie zonder gelijktijdige HIV-infectie en zijn voornamelijk aangetoond door verhogingen van serum-alanineaminotransferase (serum-ALAT) naast opnieuw verschijnen van HBV DNA. Bij sommige van deze patiënten was de reactivering van HBV geassocieerd met ernstigere leverziekte, waaronder decompensatie en leverfalen. Er zijn niet voldoende aanwijzingen om te kunnen bepalen of het opnieuw starten met emtricitabine invloed heeft op het verloop van exacerbaties van hepatitis die na het stoppen van de emtricitabinebehandeling waren opgetreden. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling afgeraden, omdat exacerbaties van hepatitis na het einde van de behandeling kunnen leiden tot leverdecompensatie.

### Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij HIV-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van HIV.

### Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen, die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn onder andere cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

### Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

### Ouderen

Emtriva is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met Emtriva.

### Pediatrische patiënten

Naast de bijwerkingen die volwassenen ondervonden, traden in klinisch onderzoek waaraan pediatrische HIV-patiënten deelnamen vaker anemie en huidverkleuring op (zie rubriek 4.8).

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Emtricitabine had *in vitro* geen remmende werking op metabolisme gemedieerd door de volgende humane CYP450-isoenzymen: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4. Emtricitabine remde het voor glucuronidatie verantwoordelijke enzym niet. Op basis van de resultaten van deze *in vitro* experimenten en de bekende eliminatiewegen van emtricitabine is het potentieel voor CYP450-gemedieerde interacties van emtricitabine met andere geneesmiddelen laag.

Er zijn geen klinisch significante interacties bij gelijktijdige toediening van emtricitabine met indinavir, zidovudine, stavudine, famciclovir of tenofovirdisoproxilfumaraat.

Emtricitabine wordt voornamelijk via glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie uitgescheiden. Behalve van famciclovir en tenofovirdisoproxilfumaraat, is het effect van gelijktijdige toediening van emtricitabine met geneesmiddelen die via de renale eliminatieroute worden uitgescheiden, of andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de nierfunctie beïnvloeden, niet geëvalueerd. Gelijktijdige toediening van emtricitabine met geneesmiddelen die worden uitgescheiden via actieve tubulaire secretie, kan resulteren in een verhoging van serumconcentraties van óf emtricitabine óf een gelijktijdig toegediend geneesmiddel als gevolg van competitie voor deze eliminatieweg.

Er is tot nu toe geen klinische ervaring met gelijktijdige toediening van cytidine-analogen. Dientengevolge kan het gebruik van emtricitabine in combinatie met lamivudine voor de behandeling van HIV-infectie op dit moment niet worden aangeraden.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 en 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat emtricitabine niet tot afwijkingen leidt of foetaal/neonataal toxisch is. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit. Het gebruik van emtricitabine tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen.

### Borstvoeding

Het is aangetoond dat emtricitabine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van emtricitabine op pasgeborenen/zuigelingen. Derhalve mag Emtriva niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Om overdracht van hiv naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met HIV hun baby geen borstvoeding geven.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van emtricitabine bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van emtricitabine op de vruchtbaarheid.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter ingelicht te worden over het feit, dat er melding is gemaakt van duizeligheid tijdens behandeling met emtricitabine.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek bij met HIV geïnfecteerde volwassenen waren de meest voorkomende bijwerkingen van emtricitabine diarree (14,0%), hoofdpijn (10,2%), verhoogd creatinekinase (10,2%) en misselijkheid (10,0%). Naast de bijwerkingen die bij volwassenen werden gemeld, traden in klinisch onderzoek waaraan pediatrie HIV-patiënten deelnamen vaker anemie (9,5%) en huidverkleuring (31,8%) op.

Stoppen van de behandeling met Emtriva bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis (zie rubriek 4.4).

### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De beoordeling van bijwerkingen uit de gegevens van klinisch onderzoek is gebaseerd op ervaring in drie klinische onderzoeken bij volwassenen (n = 1.479) en drie pediatrie onderzoeken (n = 169). In de onderzoeken bij volwassenen kregen 1.039 nog niet eerder behandelde en 440 eerder behandelde patiënten emtricitabine (n = 814) of vergelijkend geneesmiddel (n = 665) gedurende 48 weken in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen.

De bijwerkingen die vermoedelijk (of ten minste mogelijk) verband houden met de behandeling bij volwassenen op basis van ervaring uit klinisch onderzoek en tijdens postmarketinggebruik worden hierna in tabel 2 genoemd per lichaamssysteem, orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) of soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tabel 2: Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen die in verband gebracht worden met emtricitabine op basis van ervaring uit klinisch onderzoek en tijdens postmarketinggebruik**

Frequentie	Emtricitabine
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</i>	
Vaak:	neutropenie
Soms:	anemie <sup>2</sup>
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>	
Vaak:	allergische reactie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	
Vaak:	hypertriglyceridemie, hyperglykemie
<i>Psychische stoornissen:</i>	
Vaak:	slapeloosheid, abnormale dromen
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	hoofdpijn
Vaak:	duizeligheid
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	diarree, misselijkheid
Vaak:	verhoogde amylasespiegels waaronder verhoogde pancreas-amylasespiegels, verhoogde serumlipasespiegels, braken, abdominale pijn, dyspepsie
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	
Vaak:	verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT) in serum en/of verhoogd ALAT in serum, hyperbilirubinemie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Vaak:	vesiculobulair uitslag, pustuleus uitslag, maculopapulair uitslag, uitslag, jeuk, urticaria, huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) <sup>1,2</sup>
Soms:	angio-oedeem <sup>3</sup>
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	verhoogd creatinekinase
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	
Vaak:	pijn, asthenie

<sup>1</sup> Zie rubriek 4.8, *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen* voor meer informatie.

<sup>2</sup> Bij toediening van emtricitabine aan pediatrie patiënten trad vaak anemie en zeer vaak huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) op (zie rubriek 4.8, *Pediatrie patiënten*).

<sup>3</sup> Deze bijwerking, die aan de hand van postmarketingbewaking werd geïdentificeerd, werd niet waargenomen in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek bij volwassenen of klinisch onderzoek bij pediatrie HIV-patiënten met emtricitabine. De frequentie categorie 'soms' werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat in dit klinisch onderzoek werd blootgesteld aan emtricitabine (n = 1.563).

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

**Huidverkleuring (toegenomen pigmentatie):** De huidverkleuring, die als hyperpigmentatie voornamelijk op de handpalmen en/of voetzolen zichtbaar is, was over het algemeen licht van aard, asymptomatisch en van geringe klinische betekenis. Het mechanisme is onbekend.

**Metabole parameters:** Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

**Immuunreacteringsyndroom:** Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

**Osteonecrose:** Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).



### Pediatrische patiënten

De beoordeling van de bijwerkingen bij pediatrische patiënten aan de hand van de gegevens uit klinisch onderzoek is gebaseerd op ervaring in drie pediatrische onderzoeken (n = 169) waarin nog niet eerder behandelde (n = 123) en eerder behandelde (n = 46) pediatrische HIV-patiënten in de leeftijd van 4 maanden tot 18 jaar werden behandeld met emtricitabine in combinatie met andere antiretrovirale middelen.

Naast de bijwerkingen die bij volwassenen werden gemeld (zie rubriek 4.8, *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm*) werden de volgende bijwerkingen vaker bij pediatrische patiënten waargenomen: anemie trad vaak (9,5%) en huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) zeer vaak (31,8%) bij pediatrische patiënten op.

### Andere speciale patiëntgroep(en)

*Ouderen:* Emtriva is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met Emtriva (zie rubriek 4.2).

*Patiënten met nierfunctiestoornis:* Emtricitabine wordt via de nieren uitgescheiden en de blootstelling aan emtricitabine neemt aanzienlijk toe bij patiënten met nierinsufficiëntie. Aanpassing van de dosis of van het doseringsinterval is nodig bij alle patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2).

*HIV-patiënten met gelijktijdige HBV-infectie:* Het bijwerkingenprofiel bij patiënten met gelijktijdige HBV-infectie is gelijk aan het profiel dat waargenomen wordt bij patiënten met HIV-infectie zonder gelijktijdige HBV-infectie. Zoals echter te verwachten was bij deze patiëntengroep, kwamen verhogingen in ASAT- en ALAT-spiegels vaker voor dan bij de algemene met HIV geïnfecteerde groep.

*Exacerbaties van hepatitis na stopzetting van de behandeling:* Bij HIV-patiënten met gelijktijdige HBV-infectie kunnen na het stoppen met de behandeling exacerbaties van hepatitis optreden (zie rubriek 4.4).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Toediening van max. 1.200 mg emtricitabine ging gepaard met de bovenvermelde bijwerkingen (zie rubriek 4.8).

Bij een overdosis moet de patiënt op tekenen van toxiciteit gecontroleerd worden en waar nodig ondersteunende standaardbehandeling toegepast worden.

Max. 30% van de dosis emtricitabine kan verwijderd worden door middel van hemodialyse. Het is niet bekend of emtricitabine verwijderd kan worden door middel van peritoneale dialyse.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Nucleoside en nucleotide reverse transcriptase-remmers, ATC-code: J05AF09

### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Emtricitabine is een synthetisch nucleoside-analoog van cytidine en werkt specifiek tegen HIV-1, HIV-2 en HBV.

Emtricitabine wordt gefosforyleerd door cellulaire enzymen om zo emtricitabine 5'-trifosfaat te vormen, dat de HIV-1 reverse transcriptase competitief remt, wat DNA-keten-terminatie tot gevolg heeft. Emtricitabine is een zwakke remmer van DNA-polymerases  $\alpha$ ,  $\beta$  en  $\epsilon$  en mitochondriale DNA-polymerase  $\gamma$  bij zoogdieren.

Emtricitabine vertoonde *in vitro* geen cytotoxiciteit voor perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's), conventionele lymfocyt- en monocyt-macrofagacellijnen of beenmergstamcellen. Noch *in vitro* noch *in vivo* was er bewijs van toxiciteit voor mitochondria.

*Antivirale werking in vitro:* De emtricitabineconcentratie voor 50% remming ( $IC_{50}$ ) tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van HIV-1 lag tussen 0,0013 en 0,5  $\mu\text{mol/l}$ . In combinatiestudies van emtricitabine met proteaseremmers (PI's), nucleoside-, nucleotide- en non-nucleoside-analoogremmers van HIV reverse transcriptase werden additieve tot synergistische effecten waargenomen. De meeste van deze combinaties zijn niet bij mensen onderzocht.

Bij het testen op activiteit tegen laboratoriumstammen van HBV lag de  $IC_{50}$  voor emtricitabine tussen 0,01 en 0,04  $\mu\text{mol/l}$ .

*Resistentie:* Resistentie van HIV-1 tegen emtricitabine ontwikkelt zich als het gevolg van veranderingen bij codon 184 van de HIV reverse transcriptase, waardoor de methionine wordt vervangen door een valine (een isoleucine-intermediair is ook waargenomen). Deze HIV-1-mutatie werd *in vitro* en bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten waargenomen.

Emtricitabine-resistente virussen waren kruisresistent tegen lamivudine, maar bleven hun gevoeligheid voor andere nucleoside reverse transcriptase-remmers (NRTI's) (zidovudine, stavudine, tenofovir, abacavir en didanosine), alle non-nucleoside reverse transcriptase-remmers (NNRTI's) en alle PI's behouden. Virussen die resistent zijn tegen zidovudine, didanosine en NNRTI's bleven hun gevoeligheid voor emtricitabine ( $IC_{50} = 0,002 \mu\text{mol/l}$  tot  $0,08 \mu\text{mol/l}$ ) behouden.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van emtricitabine in combinatie met andere antiretrovirale middelen, waaronder nucleoside-analogen, non-nucleoside-analogen en PI's, is aangetoond bij de behandeling van HIV-infectie bij nog niet eerder behandelde patiënten en reeds eerder behandelde patiënten bij wie het virus onder stabiele controle is. Er is geen ervaring met het gebruik van emtricitabine bij patiënten bij wie het huidige regime niet aanslaat of bij wie meerdere regimes niet aangeslagen zijn.

Bij volwassenen die nog niet eerder een antiretrovirale behandeling kregen, werkte emtricitabine significant beter dan stavudine wanneer beide geneesmiddelen in combinatie met didanosine en efavirenz ingenomen werden gedurende een 48 weken durende behandeling. Fenotypische analyse liet geen significante veranderingen zien in gevoeligheid voor emtricitabine, tenzij de M184V/I-mutatie zich ontwikkeld had.

Bij virologisch stabiele reeds eerder behandelde volwassenen werd aangetoond dat emtricitabine, in combinatie met een NRTI (óf stavudine óf zidovudine) en een PI of een NNRTI geen mindere resultaten boekte dan lamivudine wat het aandeel van responders ( $< 400$  kopieën/ml) gedurende 48 weken betreft (77% voor emtricitabine, 82% voor lamivudine). In een tweede onderzoek werden bovendien reeds eerder behandelde volwassenen op een stabiel op PI gebaseerd HAART-regime (hoog actief antiretroviraal therapie regime) gerandomiseerd op een eenmaal-daags-regime dat emtricitabine bevatte, of gingen door met hun PI-HAART-regime. Na een behandeling van 48 weken liet het regime dat emtricitabine bevatte, een equivalent aandeel van de patiënten met HIV RNA  $< 400$  kopieën/ml (94% voor emtricitabine *versus* 92%) en een groter aandeel van de patiënten met HIV RNA  $< 50$  kopieën/ml (95% voor emtricitabine *versus* 87%) zien in vergelijking met de patiënten die doorgingen met hun PI-HAART-regime.

### Pediatrische patiënten

Bij zuigelingen en kinderen ouder dan 4 maanden bereikte of behield de meerderheid van de patiënten complete suppressie van plasma HIV-1 RNA gedurende 48 weken (89% bereikte  $\leq 400$  kopieën/ml en 77% bereikte  $\leq 50$  kopieën/ml).

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van emtricitabine bij zuigelingen jonger dan 4 maanden.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Emtricitabine wordt snel en extensief geabsorbeerd na orale toediening met piek-plasmaconcentraties die 1 tot 2 uur na de dosis optreden. Bij 20 met HIV geïnfecteerde patiënten die dagelijks 200 mg emtricitabine als harde capsules kregen, waren de *steady-state* piek-plasmaconcentraties van emtricitabine ( $C_{\max}$ ), de dalconcentraties ( $C_{\min}$ ) en het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve gedurende een 24-uur doseringsinterval (AUC) respectievelijk  $1,8 \pm 0,7$  µg/ml,  $0,09 \pm 0,07$  µg/ml en  $10,0 \pm 3,1$  µg·uur/ml. De *steady-state* dal-plasmaconcentraties bereikten waarden die ca. 4 keer hoger lagen dan de *in vitro* IC<sub>90</sub>-waarden voor anti-HIV-activiteit.

De absolute biobeschikbaarheid van emtricitabine uit Emtriva 200 mg harde capsules werd geschat op 93% en de absolute biobeschikbaarheid uit de Emtriva 10 mg/ml drank werd geschat op 75%.

In een pilotonderzoek bij kinderen en een definitief bio-equivalentie-onderzoek bij volwassenen werd aangetoond dat de Emtriva 10 mg/ml drank ca. 80% van de biobeschikbaarheid van de Emtriva 200 mg harde capsules had. De reden voor dit verschil is niet bekend. Wegens dit verschil in biobeschikbaarheid zou 240 mg emtricitabine toegediend als drank moeten zorgen voor vergelijkbare plasmaconcentraties zoals deze waargenomen worden na toediening van één 200 mg emtricitabine harde capsule. Daarom kunnen kinderen die ten minste 33 kg wegen, óf dagelijks één 200 mg harde capsule óf eenmaal daags de drank tot een maximum dosis van 240 mg (24 ml) innemen.

Toediening van Emtriva 200 mg harde capsules met een vetrijke maaltijd of toediening van Emtriva 10 mg/ml drank met een vetarme of vetrijke maaltijd had geen effect op de systemische blootstelling ( $AUC_{0-\infty}$ ) van emtricitabine; daarom kunnen Emtriva 200 mg harde capsules en Emtriva 10 mg/ml drank met of zonder voedsel toegediend worden.

### Distributie

*In vitro* binding van emtricitabine aan humane plasmaproteïnen was  $< 4\%$  en onafhankelijk van de concentratie tussen 0,02 en 200 µg/ml. De gemiddelde verhouding van plasma- tot bloedconcentratie was ca. 1,0 en de gemiddelde verhouding van sperma- tot plasmaconcentratie was ca. 4,0.

Het schijnbare volume van verdeling na intraveneuze toediening van emtricitabine was  $1,4 \pm 0,3$  l/kg, wat erop wijst dat emtricitabine uitgebreid verdeeld wordt over het gehele lichaam in zowel intracellulaire als extracellulaire compartimenten.

### Biotransformatie

Emtricitabine wordt in beperkte mate gemetaboliseerd. De biotransformatie van emtricitabine omvat oxidatie van de thiolgroep tot de 3'-sulfoxide diastereomeren (ca. 9% van de dosis) en conjugatie met glucuronzuur tot het 2'-O-glucuronide (ca. 4% van de dosis).

Emtricitabine had geen remmende werking op *in vitro* geneesmiddelmetabolisme gemedieerd door de volgende humane CYP450-isoenzymen: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4.

Emtricitabine had ook geen remmende werking op uridine-5'-difosfoglucuronyltransferase, het enzym dat verantwoordelijk is voor glucuronidatie.

### Eliminatie

Emtricitabine wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, waarbij de dosis volledig wordt teruggevonden in urine (ca. 86%) en faeces (ca. 14%). Dertien procent van de dosis emtricitabine werd teruggevonden in de urine in de vorm van drie metabolieten. De systemische klaring van emtricitabine bedroeg gemiddeld 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). Na orale toediening is de eliminatiehalfwaardetijd van emtricitabine ca. 10 uur.

### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van emtricitabine is proportioneel ten opzichte van de dosis over het dosisbereik van 25 tot 200 mg na eenmalige of herhaalde toediening.

*Intracellulaire farmacokinetiek:* In een klinisch onderzoek was de intracellulaire halfwaardetijd van emtricitabine-trifosfaat in PBMC's 39 uur. Intracellulaire trifosfaatwaarden namen toe met de dosis, maar bereikten een plateau bij doses van 200 mg of hoger.

### Volwassenen met nierinsufficiëntie

Farmacokinetische parameters werden vastgesteld na toediening van één enkele dosis 200 mg emtricitabine harde capsules aan 30 niet met HIV geïnfecteerde proefpersonen met nierinsufficiëntie in diverse gradaties. De proefpersonen werden ingedeeld volgens de uitgangswaarde van de creatinineklaring (> 80 ml/min als normale functie; 50-80 ml/min als milde stoornis; 30-49 ml/min als matige stoornis; < 30 ml/min als ernstige stoornis; < 15 ml/min als functioneel nierloos met noodzaak van hemodialyse).

De systemische emtricitabine-blootstelling (gemiddelde  $\pm$  standaardafwijking) nam toe van  $11,8 \pm 2,9$   $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$  bij personen met normale nierfunctie tot respectievelijk  $19,9 \pm 1,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ ,  $25,0 \pm 5,7$   $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$  en  $34,0 \pm 2,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$  bij patiënten met milde, matige en ernstige nierfunctiestoornis.

Bij patiënten met ESRD die hemodialyse nodig hebben, werd ca. 30% van de dosis emtricitabine teruggevonden in het dialysaat tijdens een 3 uur durende dialyseperiode die binnen 1,5 uur na toediening van de dosis emtricitabine was gestart (bloedstroomsnelheid van 400 ml/min en dialysaatstroomsnelheid van ca. 600 ml/min).

### Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van emtricitabine is niet onderzocht bij niet met HBV geïnfecteerde personen met leverinsufficiëntie in diverse gradaties. Over het algemeen was de farmacokinetiek van emtricitabine bij met HBV geïnfecteerde patiënten gelijk aan die bij gezonde proefpersonen en bij met HIV geïnfecteerde patiënten.

### Leeftijd

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor ouderen (ouder dan 65 jaar).

### Geslacht

Alhoewel de gemiddelde  $C_{\text{max}}$  en  $C_{\text{min}}$  ca. 20% hoger waren en de gemiddelde AUC 16% hoger was bij vrouwen in vergelijking met mannen, werd dit verschil niet als klinisch relevant beschouwd.

### Etniciteit

Er is geen klinisch belangrijk farmacokinetisch verschil met betrekking tot etniciteit vastgesteld.

### Pediatrische patiënten

Over het algemeen is de farmacokinetiek van emtricitabine bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 4 maanden tot 18 jaar) gelijk aan die waargenomen bij volwassenen.

De gemiddelde AUC bij 77 zuigelingen, kinderen en adolescenten die eenmaal daags 6 mg/kg emtricitabine als drank of eenmaal daags 200 mg emtricitabine als harde capsules toegediend kregen, was vergelijkbaar met de gemiddelde AUC van 10,0  $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$  bij 20 volwassenen die 200 mg harde capsules eenmaal daags toegediend kregen.

In een open-label, niet-vergelijkend onderzoek werden farmacokinetische gegevens verzameld van 20 pasgeborenen van met HIV geïnfecteerde moeders die in de periode tussen de eerste levensweek en een leeftijd van 3 maanden twee vierdaagse kuren met emtricitabine drank hadden gekregen met een dosis van eenmaal per dag 3 mg/kg. Deze dosis is de helft van de toegelaten dosis voor zuigelingen van 4 maanden en ouder (6 mg/kg). De schijnbare totale *steady-state* lichaamsklaring (CL/F) steeg in deze periode van 3 maanden met de leeftijd, waarbij de AUC overeenkomstig daalde. De plasmablootstelling aan emtricitabine (AUC) bij zuigelingen met een leeftijd tot 3 maanden die eenmaal per dag 3 mg/kg emtricitabine kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd waargenomen bij met HIV geïnfecteerde volwassenen en kinderen van 4 maanden en ouder die dagelijkse doses van 6 mg/kg kregen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens over emtricitabine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud capsule

Crospovidon

Magnesiumstearaat (E572)

Microkristallijne cellulose (E460)

Povidon (E1201)

#### Capsulehuls

Gelatine

Indigotine (E132)

Titaniumdioxide (E171)

#### Drukinkt

Zwart ijzeroxide (E172)

Schellak (E904)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Fles

4 jaar

#### Blisterverpakking

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Fles van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen, met 30 harde capsules.

Blisterverpakkingen van polychlorotrifluoroethyleen (PCTFE)/polyethyleen (PE)/polyvinylchloride (PVC)/aluminium. Elke blisterverpakking bevat 30 harde capsules.

Verpakkingsgrootte: 30 harde capsules.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 oktober 2003  
Datum van laatste verlenging: 22 september 2008

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emtriva 10 mg/ml drank

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml Emtriva drank bevat 10 mg emtricitabine.

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke dosis (24 ml) bevat 36 mg methylparahydroxybenzoesaat (E218), 3,6 mg propylparahydroxybenzoesaat (E216), 1,2 mg sunset geel (E110), 480 mg propyleenglycol en heeft een natriumgehalte van 38 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Drank.

De heldere drank is oranje tot donkeroranje.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Emtriva is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (HIV-1) geïnfecteerde volwassenen en kinderen in de leeftijd van 4 maanden en ouder.

Deze indicatie is gebaseerd op onderzoeken bij nog niet eerder behandelde patiënten en reeds eerder behandelde patiënten bij wie het virus onder stabiele controle is. Er is geen ervaring met het gebruik van Emtriva bij patiënten bij wie het huidige regime niet aanslaat of bij wie meerdere regimes niet aangeslagen zijn (zie rubriek 5.1).

Bij het beslissen over een nieuw regime voor patiënten bij wie een antiretroviraal regime niet is aangeslagen, dient men de mutatiepatronen toegekend aan verschillende geneesmiddelen en de behandelingsanamnese van de individuele patiënt zorgvuldig in acht te nemen. Indien mogelijk kan het testen op resistentie aangewezen zijn.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De therapie moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van HIV-infecties.

#### Dosering

Emtriva 10 mg/ml drank kan met of zonder voedsel ingenomen worden. Een maatbekertje is bijgesloten (zie rubriek 6.5).

*Volwassenen:* De aanbevolen dosis Emtriva 10 mg/ml drank is eenmaal daags 240 mg (24 ml).

Wanneer een patiënt een dosis Emtriva heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt, moet de patiënt Emtriva zo snel mogelijk met of zonder voedsel innemen en doorgaan met zijn/haar normale doseringsschema. Wanneer een patiënt een dosis Emtriva

heeft overgeslagen en dit later dan 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt en het bijna tijd is voor zijn/haar volgende dosis, mag de patiënt de overgeslagen dosis niet meer innemen en moet hij/zij gewoon doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Wanneer de patiënt binnen 1 uur na het innemen van Emtriva overgeeft, moet hij/zij een nieuwe dosis innemen. Wanneer de patiënt na meer dan 1 uur na het innemen van Emtriva overgeeft, hoeft hij/zij geen nieuwe dosis in te nemen.

Emtriva 200 mg harde capsules zijn beschikbaar voor volwassenen, adolescenten en kinderen die ten minste 33 kg wegen en harde capsules kunnen slikken. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor Emtriva 200 mg harde capsules. Aangezien er tussen de presentatievormen van de harde capsule en de drank een verschil in de biobeschikbaarheid van emtricitabine bestaat, leidt 240 mg emtricitabine toegediend als drank (24 ml) naar alle waarschijnlijkheid tot vergelijkbare plasmaconcentraties als die waargenomen na toediening van één harde capsule met 200 mg emtricitabine (zie rubriek 5.2).

### Speciale patiëntgroepen

**Ouderen:** Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten ouder dan 65 jaar. Een aanpassing van de aanbevolen dagdosis voor volwassenen is echter naar alle waarschijnlijkheid niet noodzakelijk tenzij er tekenen van nierinsufficiëntie optreden.

**Nierinsufficiëntie:** Emtricitabine wordt via de nieren uitgescheiden en de blootstelling aan emtricitabine neemt aanzienlijk toe bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Aanpassing van de dosis of van het doseringsinterval is nodig bij alle patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min (zie rubriek 4.4).

Tabel 1 hieronder bevat dagdoses voor Emtriva 10 mg/ml drank afhankelijk van de mate van nierinsufficiëntie. De veiligheid en werkzaamheid van deze doses zijn niet klinisch geëvalueerd. De klinische respons op de behandeling en de nierfunctie dienen daarom nauwlettend geobserveerd te worden bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie kunnen onder wijziging van het doseringsinterval ook behandeld worden met Emtriva 200 mg harde capsules. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor Emtriva 200 mg harde capsules.

**Tabel 1: Dagdoses Emtriva 10 mg/ml drank aangepast op geleide van de creatinineklaring**

	Creatinineklaring (ml/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (functioneel nierloos met noodzaak van periodieke hemodialyse)*
<b>Aanbevolen dosis Emtriva 10 mg/ml drank om de 24 uur</b>	240 mg (24 ml)	80 mg (8 ml)	60 mg (6 ml)

\* Er is uitgegaan van drie hemodialysesessies per week, elk met een duur van 3 uur en beginnend ten minste 12 uur na toediening van de laatste dosis emtricitabine.

Patiënten met terminale nieraandoening (*End Stage Renal Disease, ESRD*) die worden behandeld met andere vormen van dialyse zoals ambulante peritoneale dialyse zijn niet onderzocht en er kunnen geen dosisaanbevelingen gedaan worden.

**Leverinsufficiëntie:** Er zijn geen gegevens beschikbaar op basis waarvan een dosisaanbeveling gedaan kan worden voor patiënten met leverinsufficiëntie. Op grond van de minimale metabolisering van emtricitabine en de renale eliminatieroute is het echter onwaarschijnlijk dat een dosisaanpassing bij patiënten met leverinsufficiëntie noodzakelijk zou zijn (zie rubriek 5.2).



Als de behandeling met Emtriva wordt gestopt bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en hepatitis B-virus (HBV), dienen deze patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van exacerbatie van hepatitis (zie rubriek 4.4).

*Pediatrische patiënten:* De aanbevolen dosis Emtriva 10 mg/ml drank is 6 mg/kg tot een maximum van 240 mg (24 ml) eenmaal daags.

Kinderen in de leeftijd van 4 maanden en ouder, die ten minste 33 kg wegen, kunnen óf dagelijks 200 mg (één harde capsule) innemen of eenmaal daags emtricitabine als drank tot een maximum van 240 mg innemen.

Er zijn geen gegevens met betrekking tot de werkzaamheid en slechts zeer beperkte gegevens met betrekking tot de veiligheid van emtricitabine bij zuigelingen jonger dan 4 maanden. Daarom wordt Emtriva niet aangeraden voor gebruik bij zuigelingen die jonger zijn dan 4 maanden (zie voor farmacokinetische gegevens voor deze leeftijdscategorie rubriek 5.2).

Er zijn geen gegevens beschikbaar op basis waarvan een dosisaanbeveling gedaan kan worden voor pediatrische patiënten met nierinsufficiëntie.

#### Wijze van toediening

Emtriva 10 mg/ml drank dient eenmaal daags, oraal, met of zonder voedsel te worden ingenomen. Een maatbekertje is bijgesloten (zie rubriek 6.5).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Algemeen

Emtricitabine wordt niet aanbevolen als monotherapie voor de behandeling van HIV-infecties. Het moet gebruikt worden in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Raadpleeg ook de Samenvattingen van de productkenmerken van de andere in de combinatietherapie gebruikte antiretrovirale geneesmiddelen.

#### Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen

Emtriva dient niet te worden ingenomen met andere geneesmiddelen die emtricitabine bevatten of met geneesmiddelen die lamivudine bevatten.

#### Opportunistische infecties

Patiënten die emtricitabine of een andere antiretrovirale therapie krijgen, kunnen opportunistische infecties en andere complicaties van HIV-infecties blijven ontwikkelen en moeten derhalve onder nauwlettende klinische observatie blijven van artsen met ervaring in de behandeling van patiënten met HIV-geassocieerde aandoeningen.

#### Nierfunctie

Emtricitabine wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden door glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie. Emtricitabine-blootstelling kan aanzienlijk verhoogd zijn bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) die een dagelijkse dosis van 200 mg emtricitabine als harde capsules of 240 mg als drank krijgen. Dientengevolge is een aanpassing van het doseringsinterval (bij gebruik van Emtriva 200 mg harde capsules) of een verlaging van de dagdosis emtricitabine (bij gebruik van Emtriva 10 mg/ml drank) nodig bij alle patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min. De veiligheid en werkzaamheid van de in rubriek 4.2 aangegeven verlaagde doses zijn gebaseerd op farmacokinetische gegevens en modellen op basis van een enkele dosis en zijn niet klinisch geëvalueerd. De klinische respons op de behandeling en de nierfunctie dienen daarom nauwlettend geobserveerd te worden bij patiënten die met een verlaagde dosis emtricitabine worden behandeld (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gelijktijdige toediening van emtricitabine met geneesmiddelen die worden uitgescheiden via actieve tubulaire secretie, aangezien deze gelijktijdige toediening kan leiden tot een verhoging van serumconcentraties van óf emtricitabine óf een gelijktijdig toegediend geneesmiddel als gevolg van competitie voor deze eliminatieweg (zie rubriek 4.5).

#### Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde HIV-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

#### Leverfunctie

Patiënten met een reeds bestaande leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, vertonen vaker leverfunctie-afwijkingen tijdens gecombineerde antiretrovirale therapie (CART) en dienen conform de standaardprocedures gecontroleerd te worden. Patiënten met chronische hepatitis-B- of hepatitis-C-infectie die behandeld worden met CART, hebben een verhoogd risico op ernstige, en mogelijk fatale, hepatische bijwerkingen. Raadpleeg bij gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C de betreffende Samenvatting van de productkenmerken voor deze geneesmiddelen.

Zijn er aanwijzingen voor exacerbaties van leverziekte bij dergelijke patiënten, dan moet onderbreken of stoppen van de behandeling overwogen worden.

#### Patiënten met gelijktijdige infectie met HBV

Emtricitabine is *in vitro* werkzaam tegen HBV. Er zijn echter beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van emtricitabine (als een 200 mg harde capsule, eenmaal daags toegediend) bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV. Het gebruik van emtricitabine bij patiënten met chronische HBV-infectie induceert hetzelfde mutatiepatroon in het YMDD-motief zoals waargenomen bij lamivudinetherapie. De YMDD-mutatie veroorzaakt resistentie tegen zowel emtricitabine als lamivudine.

Patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV dienen gedurende ten minste enige maanden na het stoppen van de behandeling met emtricitabine door middel van klinisch vervolgonderzoek en laboratoriumonderzoek nauwlettend gecontroleerd te worden op tekenen van exacerbaties van hepatitis. Dergelijke exacerbaties zijn waargenomen na het stoppen van de behandeling met emtricitabine bij patiënten met HBV-infectie zonder gelijktijdige HIV-infectie en zijn voornamelijk aangetoond door verhogingen van serum-alanineaminotransferase (serum-ALAT) naast opnieuw verschijnen van HBV DNA. Bij sommige van deze patiënten was de reactivering van HBV geassocieerd met ernstigere leverziekte, waaronder decompensatie en leverfalen. Er zijn niet voldoende aanwijzingen om te kunnen bepalen of het opnieuw starten met emtricitabine invloed heeft op het verloop van exacerbaties van hepatitis die na het stoppen van de emtricitabinebehandeling waren opgetreden. Bij patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen van de behandeling afgeraden, omdat exacerbaties van hepatitis na het einde van de behandeling kunnen leiden tot leverdecompensatie.

#### Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleos(t)ide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij HIV-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleoside-analogen, werd mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische

afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleos(t)ide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van HIV.

#### Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen, die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn onder andere cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

#### Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Emtriva drank bevat sunset geel (E110) dat allergische reacties kan veroorzaken, methylparahydroxybenzoesaat (E218) en propylparahydroxybenzoesaat (E216) die allergische reacties kunnen veroorzaken (wellicht vertraagd). Dit geneesmiddel bevat 38 mg natrium per 24 ml, equivalent aan 1,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

#### Ouderen

Emtriva is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met Emtriva.

#### Pediatrische patiënten

Naast de bijwerkingen die volwassenen ondervonden, traden in klinisch onderzoek waaraan pediatrische HIV-patiënten deelnamen vaker anemie en huidverkleuring op (zie rubriek 4.8).

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Emtricitabine had *in vitro* geen remmende werking op metabolisme gemedieerd door de volgende humane CYP450-isoenzymen: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4. Emtricitabine remde het voor glucuronidatie verantwoordelijke enzym niet. Op basis van de resultaten van deze *in vitro* experimenten en de bekende eliminatiewegen van emtricitabine is het potentieel voor CYP450-gemedieerde interacties van emtricitabine met andere geneesmiddelen laag.

Er zijn geen klinisch significante interacties bij gelijktijdige toediening van emtricitabine met indinavir, zidovudine, stavudine, famciclovir of tenofoviridisoproxilfumarate.

Emtricitabine wordt voornamelijk via glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie uitgescheiden. Behalve van famciclovir en tenofoviridisoproxilfumaraat, is het effect van gelijktijdige toediening van emtricitabine met geneesmiddelen die via de renale eliminatieroute worden uitgescheiden, of andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de nierfunctie beïnvloeden, niet geëvalueerd. Gelijktijdige toediening van emtricitabine met geneesmiddelen die worden uitgescheiden via actieve tubulaire secretie, kan resulteren in een verhoging van serumconcentraties van óf emtricitabine óf een gelijktijdig toegediend geneesmiddel als gevolg van competitie voor deze eliminatieweg.

Er is tot nu toe geen klinische ervaring met gelijktijdige toediening van cytidine-analogen. Dientengevolge kan het gebruik van emtricitabine in combinatie met lamivudine voor de behandeling van HIV-infectie op dit moment niet worden aangeraden.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 en 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat emtricitabine niet tot afwijkingen leidt of foetaal/neonataal toxisch is. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit. Het gebruik van emtricitabine tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen.

##### Borstvoeding

Het is aangetoond dat emtricitabine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van emtricitabine op pasgeborenen/zuigelingen. Derhalve mag Emtriva niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Om overdracht van hiv naar de baby te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met HIV hun baby geen borstvoeding geven.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van emtricitabine bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van emtricitabine op de vruchtbaarheid.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter ingelicht te worden over het feit, dat er melding is gemaakt van duizeligheid tijdens behandeling met emtricitabine.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek bij met HIV geïnfecteerde volwassenen waren de meest voorkomende bijwerkingen van emtricitabine diarree (14,0%), hoofdpijn (10,2%), verhoogd creatinekinase (10,2%) en misselijkheid (10,0%). Naast de bijwerkingen die bij volwassenen werden gemeld, traden in klinisch onderzoek waaraan pediatrie HIV-patiënten deelnamen vaker anemie (9,5%) en huidverkleuring (31,8%) op.

Stoppen van de behandeling met Emtriva bij patiënten met gelijktijdige infectie met HIV en HBV kan gepaard gaan met ernstige acute exacerbaties van hepatitis (zie rubriek 4.4).

##### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De beoordeling van bijwerkingen uit de gegevens van klinisch onderzoek is gebaseerd op ervaring in drie klinische onderzoeken bij volwassenen (n = 1.479) en drie pediatrie onderzoeken (n = 169). In de onderzoeken bij volwassenen kregen 1.039 nog niet eerder behandelde en 440 eerder behandelde patiënten emtricitabine (n = 814) of vergelijkend geneesmiddel (n = 665) gedurende 48 weken in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen.

De bijwerkingen die vermoedelijk (of ten minste mogelijk) verband houden met de behandeling bij volwassenen op basis van ervaring uit klinisch onderzoek en tijdens postmarketinggebruik worden hierna in tabel 2 genoemd per lichaamssysteem, orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) of soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tabel 2: Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen die in verband gebracht worden met emtricitabine op basis van ervaring uit klinisch onderzoek en tijdens postmarketinggebruik**

Frequentie	Emtricitabine
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</i>	
Vaak:	neutropenie
Soms:	anemie <sup>2</sup>
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>	
Vaak:	allergische reactie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	
Vaak:	hypertriglyceridemie, hyperglykemie
<i>Psychische stoornissen:</i>	
Vaak:	slapeloosheid, abnormale dromen
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	hoofdpijn
Vaak:	duizeligheid
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	diarree, misselijkheid
Vaak:	verhoogde amylasespiegels waaronder verhoogde pancreas-amylasespiegels, verhoogde serumlipasespiegels, braken, abdominale pijn, dyspepsie
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	
Vaak:	verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT) in serum en/of verhoogd ALAT in serum, hyperbilirubinemie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Vaak:	vesiculobulaire uitslag, pustuleuze uitslag, maculopapulaire uitslag, uitslag, jeuk, urticaria, huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) <sup>1,2</sup>
Soms:	angio-oedeem <sup>3</sup>
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	verhoogd creatinekinase
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	
Vaak:	pijn, asthenie

<sup>1</sup> Zie rubriek 4.8, *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen* voor meer informatie.

<sup>2</sup> Bij toediening van emtricitabine aan pediatrische patiënten trad vaak anemie en zeer vaak huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) op (zie rubriek 4.8, *Pediatrische patiënten*).

<sup>3</sup> Deze bijwerking, die aan de hand van postmarketingbewaking werd geïdentificeerd, werd niet waargenomen in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek bij volwassenen of klinisch onderzoek bij pediatrische HIV-patiënten met emtricitabine. De frequentie categorie 'soms' werd geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totale aantal patiënten dat in dit klinisch onderzoek werd blootgesteld aan emtricitabine (n = 1.563).

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*Huidverkleuring (toegenomen pigmentatie):* De huidverkleuring, die als hyperpigmentatie voornamelijk op de handpalmen en/of voetzolen zichtbaar is, was over het algemeen licht van aard, asymptomatisch en van geringe klinische betekenis. Het mechanisme is onbekend.

*Metabole parameters:* Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

*Immuunreactiveringssyndroom:* Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat CART wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

*Osteonecrose:* Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

De beoordeling van de bijwerkingen bij pediatrische patiënten aan de hand van de gegevens uit klinisch onderzoek is gebaseerd op ervaring in drie pediatrische onderzoeken (n = 169) waarin nog niet eerder behandelde (n = 123) en eerder behandelde (n = 46) pediatrische HIV-patiënten in de leeftijd van 4 maanden tot 18 jaar werden behandeld met emtricitabine in combinatie met andere antiretrovirale middelen.

Naast de bijwerkingen die bij volwassenen werden gemeld (zie rubriek 4.8, *Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm*) werden de volgende bijwerkingen vaker bij pediatrische patiënten waargenomen: anemie trad vaak (9,5%) en huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) zeer vaak (31,8%) bij pediatrische patiënten op.

#### Andere speciale patiëntgroep(en)

*Ouderen:* Emtriva is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is de kans op verminderde nierfunctie groter. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij de behandeling van oudere patiënten met Emtriva (zie rubriek 4.2).

*Patiënten met nierfunctiestoornis:* Emtricitabine wordt via de nieren uitgescheiden en de blootstelling aan emtricitabine neemt aanzienlijk toe bij patiënten met nierinsufficiëntie. Aanpassing van de dosis of van het doseringsinterval is nodig bij alle patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2).

*HIV-patiënten met gelijktijdige HBV-infectie:* Het bijwerkingenprofiel bij patiënten met gelijktijdige HBV-infectie is gelijk aan het profiel dat waargenomen wordt bij patiënten met HIV-infectie zonder gelijktijdige HBV-infectie. Zoals echter te verwachten was bij deze patiëntengroep, kwamen verhogingen in ASAT- en ALAT-spiegels vaker voor dan bij de algemene met HIV geïnfecteerde groep.

*Exacerbaties van hepatitis na stopzetting van de behandeling:* Bij HIV-patiënten met gelijktijdige HBV-infectie kunnen na het stoppen met de behandeling exacerbaties van hepatitis optreden (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Toediening van max. 1.200 mg emtricitabine ging gepaard met de bovenvermelde bijwerkingen (zie rubriek 4.8).

Bij een overdosis moet de patiënt op tekenen van toxiciteit gecontroleerd worden en waar nodig ondersteunende standaardbehandeling toegepast worden.

Max. 30% van de dosis emtricitabine kan verwijderd worden door middel van hemodialyse. Het is niet bekend of emtricitabine verwijderd kan worden door middel van peritoneale dialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Nucleoside en nucleotide reverse transcriptase-remmers, ATC-code: J05AF09

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Emtricitabine is een synthetisch nucleoside-analoog van cytidine en werkt specifiek tegen HIV-1, HIV-2 en HBV.

Emtricitabine wordt gefosforyleerd door cellulaire enzymen om zo emtricitabine 5'-trifosfaat te vormen, dat de HIV-1 reverse transcriptase competitief remt, wat DNA-keten-terminatie tot gevolg heeft. Emtricitabine is een zwakke remmer van DNA-polymerases  $\alpha$ ,  $\beta$  en  $\epsilon$  en mitochondriale DNA-polymerase  $\gamma$  bij zoogdieren.

Emtricitabine vertoonde *in vitro* geen cytotoxiciteit voor perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's), conventionele lymfocyt- en monocyt-macrofagcellijnen of beenmergstamcellen. Noch *in vitro* noch *in vivo* was er bewijs van toxiciteit voor mitochondria.

*Antivirale werking in vitro*: De emtricitabineconcentratie voor 50% remming ( $IC_{50}$ ) tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van HIV-1 lag tussen 0,0013 en 0,5  $\mu\text{mol/l}$ . In combinatiestudies van emtricitabine met proteaseremmers (PI's), nucleoside-, nucleotide- en non-nucleoside-analoogremmers van HIV reverse transcriptase werden additieve tot synergistische effecten waargenomen. De meeste van deze combinaties zijn niet bij mensen onderzocht.

Bij het testen op activiteit tegen laboratoriumstammen van HBV lag de  $IC_{50}$  voor emtricitabine tussen 0,01 en 0,04  $\mu\text{mol/l}$ .

*Resistentie*: Resistentie van HIV-1 tegen emtricitabine ontwikkelt zich als het gevolg van veranderingen bij codon 184 van de HIV reverse transcriptase, waardoor de methionine wordt vervangen door een valine (een isoleucine-intermediair is ook waargenomen). Deze HIV-1-mutatie werd *in vitro* en bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten waargenomen.

Emtricitabine-resistente virussen waren kruisresistent tegen lamivudine, maar bleven hun gevoeligheid voor andere nucleoside reverse transcriptase-remmers (NRTI's) (zidovudine, stavudine, tenofovir, abacavir en didanosine), alle non-nucleoside reverse transcriptase-remmers (NNRTI's) en alle PI's behouden. Virussen die resistent zijn tegen zidovudine, didanosine en NNRTI's bleven hun gevoeligheid voor emtricitabine ( $IC_{50}$ =0,002  $\mu\text{mol/l}$  tot 0,08  $\mu\text{mol/l}$ ) behouden.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van emtricitabine in combinatie met andere antiretrovirale middelen, waaronder nucleoside-analogen, non-nucleoside-analogen en PI's, is aangetoond bij de behandeling van HIV-infectie bij nog niet eerder behandelde patiënten en reeds eerder behandelde patiënten bij wie het virus onder stabiele controle is. Er is geen ervaring met het gebruik van emtricitabine bij patiënten bij wie het huidige regime niet aanslaat of bij wie meerdere regimes niet aangeslagen zijn.

Bij volwassenen die nog niet eerder een antiretrovirale behandeling kregen, werkte emtricitabine significant beter dan stavudine wanneer beide geneesmiddelen in combinatie met didanosine en efavirenz ingenomen werden gedurende een 48 weken durende behandeling. Fenotypische analyse liet geen significante veranderingen zien in gevoeligheid voor emtricitabine, tenzij de M184V/I-mutatie zich ontwikkeld had.

Bij virologisch stabiele reeds eerder behandelde volwassenen werd aangetoond dat emtricitabine, in combinatie met een NRTI (óf stavudine óf zidovudine) en een proteaseremmer (PI) of een NNRTI geen mindere resultaten boekte dan lamivudine wat het aandeel van responders (< 400 kopieën/ml) gedurende 48 weken betreft (77% voor emtricitabine, 82% voor lamivudine). In een tweede onderzoek

werden bovendien reeds eerder behandelde volwassenen op een stabiel op PI gebaseerd HAART-regime (hoog actief antiretroviraal therapieregime) gerandomiseerd op een eenmaal-daags-regime dat emtricitabine bevatte, of gingen door met hun PI-HAART-regime. Na een behandeling van 48 weken liet het regime dat emtricitabine bevatte, een equivalent aandeel van de patiënten met HIV RNA < 400 kopieën/ml (94% voor emtricitabine *versus* 92%) en een groter aandeel van de patiënten met HIV RNA < 50 kopieën/ml (95% voor emtricitabine *versus* 87%) zien in vergelijking met de patiënten die doorgingen met hun PI-HAART-regime.

#### Pediatrische patiënten

Bij zuigelingen en kinderen ouder dan 4 maanden bereikte of behield de meerderheid van de patiënten complete suppressie van plasma HIV-1 RNA gedurende 48 weken (89% bereikte  $\leq 400$  kopieën/ml en 77% bereikte  $\leq 50$  kopieën/ml).

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van emtricitabine bij zuigelingen jonger dan 4 maanden.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Emtricitabine wordt snel en extensief geabsorbeerd na orale toediening met piek-plasmaconcentraties die 1 tot 2 uur na de dosis optreden. Bij 20 met HIV geïnfecteerde patiënten die dagelijks 200 mg emtricitabine als harde capsules kregen, waren de *steady-state* piek-plasmaconcentraties van emtricitabine ( $C_{max}$ ), de dalconcentraties ( $C_{min}$ ) en het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve gedurende een 24-uur doseringsinterval (AUC) respectievelijk  $1,8 \pm 0,7$  µg/ml,  $0,09 \pm 0,07$  µg/ml en  $10,0 \pm 3,1$  µg·uur/ml. De *steady-state* dal-plasmaconcentraties bereikten waarden die ca. 4 keer hoger lagen dan de *in vitro* IC<sub>90</sub>-waarden voor anti-HIV-activiteit.

De absolute biobeschikbaarheid van emtricitabine uit Emtriva 200 mg harde capsules werd geschat op 93% en de absolute biobeschikbaarheid uit de Emtriva 10 mg/ml drank werd geschat op 75%.

In een pilotonderzoek bij kinderen en een definitief bio-equivalentie-onderzoek bij volwassenen werd aangetoond dat de Emtriva 10 mg/ml drank ca. 80% van de biobeschikbaarheid van de Emtriva 200 mg harde capsules had. De reden voor dit verschil is niet bekend. Wegens dit verschil in biobeschikbaarheid zou 240 mg emtricitabine toegediend als drank moeten zorgen voor vergelijkbare plasmaconcentraties zoals deze waargenomen worden na toediening van één 200 mg emtricitabine harde capsule. Daarom kunnen kinderen die ten minste 33 kg wegen, óf dagelijks één 200 mg harde capsule óf eenmaal daags de drank tot een maximum dosis van 240 mg (24 ml) innemen.

Toediening van Emtriva 200 mg harde capsules met een vetrijke maaltijd of toediening van Emtriva 10 mg/ml drank met een vetarme of vetrijke maaltijd had geen effect op de systemische blootstelling ( $AUC_{0-\infty}$ ) van emtricitabine; daarom kunnen Emtriva 200 mg harde capsules en Emtriva 10 mg/ml drank met of zonder voedsel toegediend worden.

### Distributie

*In vitro* binding van emtricitabine aan humane plasmaproteïnen was < 4% en onafhankelijk van de concentratie tussen 0,02 en 200 µg/ml. De gemiddelde verhouding van plasma- tot bloedconcentratie was ca. 1,0 en de gemiddelde verhouding van sperma- tot plasmaconcentratie was ca. 4,0.

Het schijnbare volume van verdeling na intraveneuze toediening van emtricitabine was  $1,4 \pm 0,3$  l/kg, wat erop wijst dat emtricitabine uitgebreid verdeeld wordt over het gehele lichaam in zowel intracellulaire als extracellulaire compartimenten.

### Biotransformatie

Emtricitabine wordt in beperkte mate gemetaboliseerd. De biotransformatie van emtricitabine omvat oxidatie van de thiolgroep tot de 3'-sulfoxide diastereomeren (ca. 9% van de dosis) en conjugatie met glucuronzuur tot het 2'-O-glucuronide (ca. 4% van de dosis).



Emtricitabine had geen remmende werking op *in vitro* geneesmiddelmetabolisme gemedieerd door de volgende humane CYP450-isoenzymen: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4.

Emtricitabine had ook geen remmende werking op uridine-5'-difosfoglucuronyltransferase, het enzym dat verantwoordelijk is voor glucuronidatie.

#### Eliminatie

Emtricitabine wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren, waarbij de dosis volledig wordt teruggevonden in urine (ca. 86%) en faeces (ca. 14%). Dertien procent van de dosis emtricitabine werd teruggevonden in de urine in de vorm van drie metabolieten. De systemische klaring van emtricitabine bedroeg gemiddeld 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). Na orale toediening is de eliminatiehalfwaardetijd van emtricitabine ca. 10 uur.

#### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van emtricitabine is proportioneel ten opzichte van de dosis over het dosisbereik van 25 tot 200 mg na eenmalige of herhaalde toediening.

*Intracellulaire farmacokinetiek:* In een klinisch onderzoek was de intracellulaire halfwaardetijd van emtricitabine-trifosfaat in PBMC's 39 uur. Intracellulaire trifosfaatwaarden namen toe met de dosis, maar bereikten een plateau bij doses van 200 mg of hoger.

#### Volwassenen met nierinsufficiëntie

Farmacokinetische parameters werden vastgesteld na toediening van één enkele dosis 200 mg emtricitabine harde capsules aan 30 niet met HIV geïnfecteerde proefpersonen met nierinsufficiëntie in diverse gradaties. De proefpersonen werden ingedeeld volgens de uitgangswaarde van de creatinineklaring (> 80 ml/min als normale functie; 50-80 ml/min als milde stoornis; 30-49 ml/min als matige stoornis; < 30 ml/min als ernstige stoornis; < 15 ml/min als functioneel nierloos met noodzaak van hemodialyse).

De systemische emtricitabine-blootstelling (gemiddelde  $\pm$  standaardafwijking) nam toe van  $11,8 \pm 2,9$   $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$  bij personen met normale nierfunctie tot respectievelijk  $19,9 \pm 1,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ ,  $25,0 \pm 5,7$   $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$  en  $34,0 \pm 2,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$  bij patiënten met milde, matige en ernstige nierfunctiestoornis.

Bij patiënten met ESRD die hemodialyse nodig hebben, werd ca. 30% van de dosis emtricitabine teruggevonden in het dialysaat tijdens een 3 uur durende dialyseperiode die binnen 1,5 uur na toediening van de dosis emtricitabine was gestart (bloedstroomsnelheid van 400 ml/min en dialysaatstroomsnelheid van ca. 600 ml/min).

#### Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van emtricitabine is niet onderzocht bij niet met HBV geïnfecteerde personen met leverinsufficiëntie in diverse gradaties. Over het algemeen was de farmacokinetiek van emtricitabine bij met HBV geïnfecteerde patiënten gelijk aan die bij gezonde proefpersonen en bij met HIV geïnfecteerde patiënten.

#### Leeftijd

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor ouderen (ouder dan 65 jaar).

#### Geslacht

Alhoewel de gemiddelde  $C_{\text{max}}$  en  $C_{\text{min}}$  ca. 20% hoger waren en de gemiddelde AUC 16% hoger was bij vrouwen in vergelijking met mannen, werd dit verschil niet als klinisch relevant beschouwd.

#### Etniciteit

Er is geen klinisch belangrijk farmacokinetisch verschil met betrekking tot etniciteit vastgesteld.

### Pediatrische patiënten

Over het algemeen is de farmacokinetiek van emtricitabine bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 4 maanden tot 18 jaar) gelijk aan die waargenomen bij volwassenen.

De gemiddelde AUC bij 77 zuigelingen, kinderen en adolescenten die eenmaal daags 6 mg/kg emtricitabine als drank of eenmaal daags 200 mg emtricitabine als harde capsules toegediend kregen, was vergelijkbaar met de gemiddelde AUC van 10,0 µg·uur/ml bij 20 volwassenen die 200 mg harde capsules eenmaal daags toegediend kregen.

In een open-label, niet-vergelijkend onderzoek werden farmacokinetische gegevens verzameld van 20 pasgeborenen van met HIV geïnfecteerde moeders die in de periode tussen de eerste levensweek en een leeftijd van 3 maanden twee vierdaagse kuren met emtricitabine drank hadden gekregen met een dosis van eenmaal per dag 3 mg/kg. Deze dosis is de helft van de toegelaten dosis voor zuigelingen van 4 maanden en ouder (6 mg/kg). De schijnbare totale *steady-state* lichaamsklaring (CL/F) steeg in deze periode van 3 maanden met de leeftijd, waarbij de AUC overeenkomstig daalde. De plasmablootstelling aan emtricitabine (AUC) bij zuigelingen met een leeftijd tot 3 maanden die eenmaal per dag 3 mg/kg emtricitabine kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling die werd waargenomen bij met HIV geïnfecteerde volwassenen en kinderen van 4 maanden en ouder die dagelijkse doses van 6 mg/kg kregen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens over emtricitabine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Suikerspin-smaakstof  
Dinatriumedetaat  
Zoutzuur  
Methylparahydroxybenzoaat (E218)  
Propyleenglycol  
Propylparahydroxybenzoaat (E216)  
Natriumhydroxide  
Monobasisch natriumfosfaat, monohydraat  
Sunset geel (E110)  
Gezuiverd water  
Xylitol (E967)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Na eerste opening: 45 dagen.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Na openen: Bewaren beneden 25°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Amberkleurige fles van polyethyleentereftalaat (PET) met een kindveilige sluiting. De verpakking bevat ook een maatbekertje van polypropyleen met een inhoud van 30 ml en maatstrepen per ml. De fles bevat 170 ml drank.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Patiënten moeten geïnstrueerd worden dat eventueel ongebruikte drank in de fles 45 dagen na opening dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften of te worden teruggebracht naar de apotheek.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/03/261/003

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 oktober 2003  
Datum van laatste verlenging: 22 september 2008

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

De houder van deze vergunning voor het in de handel brengen moet de Europese Commissie op de hoogte brengen van zijn marketingplannen voor het bij dit besluit goedgekeurde geneesmiddel.

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de aanpassing van het RMP samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST VOOR ETIKET OP FLES EN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emtriva 200 mg harde capsules  
emtricitabine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 200 mg emtricitabine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**



<b>11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

<b>12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

EU/1/03/261/001

<b>13. PARTIJNUMMER</b>
-------------------------

Lot

<b>14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING</b>
---

<b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b>
-------------------------------------

<b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b>
----------------------------------

Emtriva [alleen op de buitenverpakking]

<b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
---

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
---

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

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST VOOR DOOS BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emtriva 200 mg harde capsules  
emtricitabine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 200 mg emtricitabine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

<b>11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

<b>12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

EU/1/03/261/002

<b>13. PARTIJNUMMER</b>
-------------------------

Lot

<b>14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING</b>
---

<b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b>
-------------------------------------

<b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b>
----------------------------------

Emtriva [alleen op de buitenverpakking]

<b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
---

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
---

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

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emtriva 200 mg harde capsules  
emtricitabine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST VOOR ETIKET OP FLES EN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Emtriva 10 mg/ml drank  
emtricitabine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml bevat 10 mg emtricitabine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat E110, E216, E218, natrium en propyleenglycol, zie voor meer informatie de bijsluiter.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

170 ml drank.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na openen: De drank dient binnen 45 dagen gebruikt te worden. Er wordt aangeraden, de datum waarop de verpakking uit de koelkast werd gehaald, te noteren op de verpakking.

Geopend:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Na openen: Bewaren beneden 25°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/03/261/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Emtriva [alleen op de buitenverpakking]

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

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

## **B. BIJSLUITER**

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### Emtriva 200 mg harde capsules emtricitabine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Emtriva en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### 1. Wat is Emtriva en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

**Emtriva is een behandeling van Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV)-infectie** bij volwassenen, kinderen en zuigelingen in de leeftijd van 4 maanden en ouder. Emtriva 200 mg harde capsules zijn **alleen geschikt voor patiënten die ten minste 33 kg wegen**. Emtriva drank is verkrijgbaar voor mensen die moeite hebben Emtriva harde capsules te slikken.

**Emtriva bevat de werkzame stof *emtricitabine*.** Deze werkzame stof is een *antiretroviraal* geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van HIV-infectie. Emtricitabine is een *nucleoside reverse transcriptase-remmer* (NRTI), die werkt door het belemmeren van de normale werking van een enzym (reverse transcriptase) dat voor het HI-virus noodzakelijk is om zich te vermenigvuldigen. Emtriva kan de hoeveelheid HIV in het bloed (virusbelasting) verminderen. Het kan ook helpen het aantal T-cellen die CD4-cellen genoemd worden, te vermeerderen. Emtriva moet altijd gecombineerd worden met andere geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infectie.

**Dit geneesmiddel biedt geen genezing voor HIV-infectie.** Het is mogelijk dat u in de tijd dat u Emtriva gebruikt toch infecties of andere ziektes die verband houden met HIV-infectie krijgt.

#### 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

##### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

→ **Als dit voor u geldt, licht dan uw arts onmiddellijk in.**

##### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- **Licht uw arts in als u een nierziekte heeft gehad** of als onderzoeken problemen met uw nieren aan het licht hebben gebracht. Voordat met de behandeling begonnen wordt, kan uw arts bloedonderzoeken laten doen om de werking van uw nieren te controleren en kan u aanraden



om de capsules minder vaak te nemen of Emtriva drank voorschrijven. Uw arts kan ook tijdens de behandeling bloedonderzoeken laten doen om de werking van uw nieren te controleren.

- **Overleg met uw arts als u ouder bent dan 65 jaar.** Emtriva is niet onderzocht bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar. Indien u ouder bent dan 65 jaar en Emtriva voorgeschreven krijgt, zal uw arts u nauwgezet controleren.
- **Overleg met uw arts als u een leverziekte, inclusief hepatitis (leverontsteking), heeft of vroeger gehad heeft.** Patiënten met een leverziekte, inclusief chronische hepatitis B of C, die behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale levercomplicaties. Als u een hepatitis-B-infectie heeft, zal uw arts zorgvuldig overwegen wat de beste behandeling voor u is. Indien u een leverziekte of chronische hepatitis-B-infectie heeft of vroeger gehad heeft, kan uw arts bloedonderzoeken laten verrichten om de leverfunctie zorgvuldig te controleren.
- **Let op infecties.** Als u een gevorderde HIV-ziekte (AIDS) en een andere infectie heeft, kunt u een ontsteking of verslechtering van de symptomen van een infectie ontwikkelen, wanneer u begint met de behandeling met Emtriva. Dit kunnen tekenen zijn dat het verbeterde immuunsysteem (natuurlijke afweer) zich tegen een infectie teweer stelt. Als u kort nadat u bent begonnen met het innemen van Emtriva tekenen van ontsteking of infectie waarneemt, **licht uw arts dan onmiddellijk in.**

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw HIV-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

- **Botproblemen.** Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Teken van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

**Geef Emtriva niet aan zuigelingen jonger dan 4 maanden.**

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

**U dient geen Emtriva in te nemen** als u reeds andere geneesmiddelen gebruikt die emtricitabine of lamivudine bevatten, die ook voor de behandeling van HIV-infectie worden gebruikt, tenzij dit zo is voorgeschreven door uw arts.

Gebruikt u naast Emtriva nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.**

**Stop niet met uw behandeling zonder uw arts te raadplegen.**

## Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Indien u tijdens uw zwangerschap Emtriva heeft gebruikt, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen HIV op tegen het risico van bijwerkingen.

**Geef geen borstvoeding als u Emtriva gebruikt.** De reden hiervoor is dat de werkzame stof in dit geneesmiddel wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Heeft u hiv? Geef dan geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.**

## Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Emtriva kan duizeligheid veroorzaken. Als u zich duizelig voelt wanneer u Emtriva neemt, **bestuur geen auto of ander voertuig** en gebruik geen machines of gereedschap.

### 3. Hoe neemt u dit middel in?

- **Neem dit middel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld.** Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**De aanbevolen dosering is:**

- **Volwassenen: Elke dag één 200 mg harde capsule, met of zonder voedsel.** Slik de harde capsule met een glas water.
- **Kinderen en adolescenten tot 18 jaar** die ten minste 33 kg wegen en die in staat zijn harde capsules te slikken: elke dag één 200 mg harde capsule, met of zonder voedsel.

Voor zuigelingen vanaf 4 maanden, kinderen en patiënten die niet in staat zijn harde capsules te slikken en patiënten met nierproblemen, is Emtriva verkrijgbaar als vloeistof (drank). Als u moeite heeft de capsules te slikken, licht dan uw arts in.

- **Neem altijd de door uw arts aanbevolen dosis in.** Dit is om ervoor te zorgen dat uw geneesmiddel volledig effectief is en om het risico op de ontwikkeling van resistentie tegen de behandeling te verminderen. U mag de dosis alleen veranderen wanneer uw arts dat zegt.
- **Als u problemen heeft met uw nieren,** kan uw arts u aanraden om Emtriva minder vaak te nemen.
- **Uw arts zal Emtriva voorschrijven met andere antiretrovirale geneesmiddelen.** Raadpleeg de bijsluiters van de andere antiretrovirale middelen voor aanwijzingen hoe deze geneesmiddelen moeten worden ingenomen.

### Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk teveel Emtriva harde capsules heeft ingenomen, raadpleeg dan uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de verpakking bij u, zodat u eenvoudig kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Het is belangrijk dat u geen dosis Emtriva overslaat.

**Als u een dosis Emtriva heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt**, moet u deze zo spoedig mogelijk innemen, en daarna uw volgende dosis op het gewone tijdstip nemen.

**Als het toch al bijna tijd is voor uw volgende dosis (minder dan 12 uur)**, vergeet de overgeslagen dosis dan gewoon. Wacht en neem de volgende dosis op het gewone tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten harde capsule in te halen.

### **Als u heeft overgegeven**

**Als het minder dan een uur geleden is dat u Emtriva heeft ingenomen**, neem dan een nieuwe capsule in. U hoeft geen nieuwe capsule in te nemen, als u meer dan een uur na het innemen van Emtriva heeft overgegeven.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

- **Stop niet met het innemen van Emtriva zonder eerst uw arts te raadplegen.** Stoppen met de behandeling met Emtriva kan de werkzaamheid van de door uw arts aanbevolen anti-HIV-behandeling verminderen. Praat met uw arts voordat u stopt, vooral als u bijwerkingen ondervindt of een andere ziekte heeft. Neem weer contact op met uw arts voordat u opnieuw begint met het innemen van Emtriva capsules.
- **Als u zowel HIV-infectie als hepatitis B heeft**, is het bijzonder belangrijk om niet te stoppen met uw behandeling met Emtriva zonder eerst uw arts te raadplegen. Bij sommige patiënten duiden bloedonderzoeken of symptomen erop dat hun hepatitis verslechterd was na het stoppen met Emtriva. Eventueel moeten er gedurende een aantal maanden na het stoppen met de behandeling bloedonderzoeken bij u uitgevoerd worden. Bij sommige patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen met de behandeling afgeraden, omdat dit kan leiden tot verergering van de hepatitis.

Licht uw arts onmiddellijk in over nieuwe of ongebruikelijke verschijnselen na het stoppen met de behandeling, in het bijzonder verschijnselen die u met uw hepatitis-B-infectie in verband brengt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Tijdens de HIV-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de HIV-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Licht uw arts in als een van de volgende bijwerkingen optreedt:**

### **Meest voorkomende bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen komen **zeer vaak** voor (deze kunnen bij meer dan 1 op de 10 patiënten optreden):

- hoofdpijn, diarree, misselijkheid
- spierpijn en -zwakheid (bij verhoogde creatinekinasespiegels in het bloed)

### **Andere mogelijke bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen komen **vaak** voor (deze kunnen bij minder dan 1 op de 10 patiënten optreden):

- duizeligheid, zwakte, slapeloosheid, abnormale dromen
- braken, problemen met spijsvertering die leiden tot klachten na maaltijden, buikpijn
- uitslag (waaronder rode vlekken of plekken soms met blaarvorming en opzwellen van de huid), die allergische reacties kunnen zijn, jeuk, veranderingen van huidskleur waaronder vlekvormig donker worden van de huid
- pijn

*Onderzoeken kunnen ook aantonen:*

- verlaagd aantal witte bloedlichaampjes (hierdoor kunt u vatbaarder worden voor infecties)
- verhoogd gehalte triglyceriden (vetzuren), verhoogde kleurstof van de gal in het bloed of verhoogde bloedsuiker
- problemen met lever en alvleesklier

De volgende bijwerkingen komen **soms** voor (deze kunnen bij minder dan 1 op de 100 patiënten optreden):

- bloedarmoede (verlaagd aantal rode bloedlichaampjes)
- zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel

### **Andere mogelijke effecten**

Bij kinderen die emtricitabine kregen, traden zeer vaak **veranderingen van huidskleur** waaronder vlekvormig donker worden van de huid en vaak **bloedarmoede** (verlaagd aantal rode bloedlichaampjes) op. Als de productie van rode bloedlichaampjes verlaagd is, kan het kind verschijnselen van vermoeidheid of kortademigheid hebben.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles, de blisterverpakking en de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof in dit middel is *emtricitabine*.** Elke harde capsule Emtriva bevat 200 mg emtricitabine.
- **De andere stoffen in dit middel zijn:**

*Inhoud capsule:* microkristallijne cellulose (E460), crospovidon, magnesiumstearaat (E572), povidon (E1201)

*Capsulehuls:* gelatine, indigotine (E132), titaniumdioxide (E171)

*Drukinkt:* zwart ijzeroxide (E172), schellak (E904)

### Hoe ziet Emtriva eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Emtriva harde capsules bestaan uit een ondoorzichtig wit onderste deel en een ondoorzichtig lichtblauw bovenste deel. Elke capsule is bedrukt met “200 mg” op het bovenste deel en “GILEAD” en [Gilead logo] op het onderste deel in zwarte inkt. Emtriva wordt geleverd in flessen of in blisterverpakkingen met 30 capsules.

Emtriva is ook verkrijgbaar als drank voor gebruik bij kinderen en zuigelingen in de leeftijd van 4 maanden en ouder, patiënten die moeilijk kunnen slikken en patiënten met nierproblemen. Er is een afzonderlijke bijsluiter voor Emtriva 10 mg/ml drank.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

### Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### Emtriva 10 mg/ml drank emtricitabine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Emtriva en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### 1. Wat is Emtriva en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

**Emtriva is een behandeling van Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV)-infectie** bij volwassenen, kinderen en zuigelingen in de leeftijd van 4 maanden en ouder. Emtriva drank is speciaal geschikt voor mensen die moeite hebben Emtriva harde capsules te slikken.

**Emtriva bevat de werkzame stof *emtricitabine*.** Deze werkzame stof is een *antiretroviraal* geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van HIV-infectie. Emtricitabine is een *nucleoside reverse transcriptase-remmer* (NRTI), die werkt door het belemmeren van de normale werking van een enzym (reverse transcriptase) dat voor het HI-virus noodzakelijk is om zich te vermenigvuldigen. Emtriva kan de hoeveelheid HIV in het bloed (virusbelasting) verminderen. Het kan ook helpen het aantal T-cellen die CD4-cellen genoemd worden, te vermeerderen. Emtriva moet altijd gecombineerd worden met andere geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infectie.

**Dit geneesmiddel biedt geen genezing voor HIV-infectie.** Het is mogelijk dat u in de tijd dat u Emtriva gebruikt toch infecties of andere ziektes die verband houden met HIV-infectie krijgt.

#### 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

##### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

→ Als dit voor u geldt, licht dan uw arts onmiddellijk in.

##### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Licht uw arts in als u een nierziekte heeft gehad of als onderzoeken problemen met uw nieren aan het licht hebben gebracht. Voordat met de behandeling begonnen wordt, kan uw arts bloedonderzoeken laten doen om de werking van uw nieren te controleren en kan u aanraden om een lagere dosis van de drank te nemen of Emtriva harde capsules voorschrijven. Uw arts



kan ook tijdens de behandeling bloedonderzoeken laten doen om de werking van uw nieren te controleren.

- **Overleg met uw arts als u ouder bent dan 65 jaar.** Emtriva is niet onderzocht bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar. Indien u ouder bent dan 65 jaar en Emtriva voorgeschreven krijgt, zal uw arts u nauwgezet controleren.
- **Overleg met uw arts als u een leverziekte, inclusief hepatitis (leverontsteking), heeft of vroeger gehad heeft.** Patiënten met een leverziekte, inclusief chronische hepatitis B of C, die behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale levercomplicaties. Als u een hepatitis-B-infectie heeft, zal uw arts zorgvuldig overwegen wat de beste behandeling voor u is. Indien u een leverziekte of chronische hepatitis-B-infectie heeft of vroeger gehad heeft, kan uw arts bloedonderzoeken laten verrichten om de leverfunctie zorgvuldig te controleren.
- **Let op infecties.** Als u een gevorderde HIV-ziekte (AIDS) en een andere infectie heeft, kunt u een ontsteking of verslechtering van de symptomen van een infectie ontwikkelen, wanneer u begint met de behandeling met Emtriva. Dit kunnen tekenen zijn dat het verbeterde immuunsysteem (natuurlijke afweer) zich tegen een infectie teweer stelt. Als u kort nadat u bent begonnen met het innemen van Emtriva tekenen van ontsteking of infectie waarneemt, **licht uw arts dan onmiddellijk in.**

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw HIV-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

- **Botproblemen.** Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Teken van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

**Geef Emtriva niet aan zuigelingen jonger dan 4 maanden.**

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

**U dient geen Emtriva in te nemen** als u reeds andere geneesmiddelen gebruikt die emtricitabine of lamivudine bevatten, die ook voor de behandeling van HIV-infectie worden gebruikt, tenzij dit zo is voorgeschreven door uw arts.

Gebruikt u naast Emtriva nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.**

**Stop niet met uw behandeling zonder uw arts te raadplegen.**

## Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Indien u tijdens uw zwangerschap Emtriva heeft gebruikt, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren. Bij kinderen van wie de moeder NRTI's heeft gebruikt tijdens de zwangerschap, woog het voordeel van de bescherming tegen HIV op tegen het risico van bijwerkingen.

**Geef geen borstvoeding als u Emtriva gebruikt.** De reden hiervoor is dat de werkzame stof in dit geneesmiddel wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Heeft u hiv? Geef dan geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.**

## Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Emtriva kan duizeligheid veroorzaken. Als u zich duizelig voelt wanneer u Emtriva neemt, **bestuur geen auto of ander voertuig** en gebruik geen machines of gereedschap.

### Emtriva drank bevat:

Sunset geel (E110) kan allergische reacties veroorzaken. Methylparahydroxybenzoeaat (E218) en propylparahydroxybenzoeaat (E216) kunnen allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd). Dit geneesmiddel bevat 38 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per 24 ml. Dit komt overeen met 1,8% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat ook 480 mg propyleenglycol per 24 ml (maximale enkelvoudige dosis), overeenkomend met een maximum van 12 mg/kg/dag.

## 3. Hoe neemt u dit middel in?

- **Neem dit middel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld.** Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### De aanbevolen dosering is:

- **Volwassenen:** Uw arts zal u adviseren over de juiste hoeveelheid Emtriva drank die ingenomen moet worden. Emtriva drank kan met of zonder voedsel ingenomen worden.
- **Zuigelingen, kinderen en adolescenten die 40 kg of minder wegen:** de dosis Emtriva 10 mg/ml drank wordt berekend volgens uw lichaamsgewicht. De volgende tabel bevat voorbeelden voor lichaamsgewicht en de overeenkomstige doses en volumes van de drank die elke dag ingenomen moeten worden:

Lichaamsgewicht (kg)	Per dag	
	Dosis emtricitabine (mg)	Hoeveel 10 mg/ml drank moet worden ingenomen (ml)
5 kg	30 mg	3 ml
10 kg	60 mg	6 ml
15 kg	90 mg	9 ml
20 kg	120 mg	12 ml
25 kg	150 mg	15 ml
30 kg	180 mg	18 ml
35 kg	210 mg	21 ml
40 kg	240 mg	24 ml

Zorg ervoor dat u begrijpt hoe u de juiste hoeveelheid drank afmeet en toedient afhankelijk van het gewicht van de persoon die behandeld wordt. Gebruik het maatbekertje dat in de verpakking is bijgesloten om de juiste dosis af te meten. Het maatbekertje heeft maatstrepen voor iedere ml drank.

Raadpleeg uw arts of apotheker bij twijfel over hoeveel Emtriva u dient in te nemen.

- **Neem altijd de door uw arts aanbevolen dosis in.** Dit is om ervoor te zorgen dat uw geneesmiddel volledig effectief is en om het risico op de ontwikkeling van resistentie tegen de behandeling te verminderen. U mag de dosis alleen veranderen wanneer uw arts dat zegt.
- **Als u problemen heeft met uw nieren,** kan uw arts u aanraden om Emtriva minder vaak te nemen.
- **Uw arts zal Emtriva voorschrijven met andere antiretrovirale geneesmiddelen.** Raadpleeg de bijsluiters van de andere antiretrovirale middelen voor aanwijzingen hoe deze geneesmiddelen moeten worden ingenomen.

Emtriva is ook verkrijgbaar als harde capsules. Deze zijn alleen geschikt voor patiënten die ten minste 33 kg wegen en harde capsules kunnen slikken. De concentraties in het bloed die verkregen worden na het innemen van één Emtriva 200 mg harde capsule zijn vergelijkbaar met de concentraties die verkregen worden na het innemen van 24 ml drank. Neem contact op met uw arts, als u graag zou willen overstappen van Emtriva drank op Emtriva harde capsules.

### Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk teveel Emtriva drank heeft ingenomen, raadpleeg dan uw arts of de dichtstbijzijnde ziekenhuisafdeling Spoedeisende Hulp. Houd de fles met de drank bij u, zodat u eenvoudig kunt beschrijven wat u heeft ingenomen.

### Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat u geen dosis Emtriva overslaat.

**Als u een dosis Emtriva heeft overgeslagen en dit binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van innemen bemerkt,** moet u deze zo spoedig mogelijk innemen, en daarna uw volgende dosis op het gewone tijdstip nemen.

**Als het toch al bijna tijd is voor uw volgende dosis (minder dan 12 uur),** vergeet de overgeslagen dosis dan gewoon. Wacht en neem de volgende dosis op het gewone tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

## Als u heeft overgegeven

**Als het minder dan een uur geleden is dat u Emtriva heeft ingenomen**, neem dan een nieuwe dosis in. U hoeft geen nieuwe dosis in te nemen, als u meer dan een uur na het innemen van Emtriva heeft overgegeven.

## Als u stopt met het innemen van dit middel

- **Stop niet met het innemen van Emtriva zonder eerst uw arts te raadplegen.** Stoppen met de behandeling met Emtriva kan de werkzaamheid van de door uw arts aanbevolen anti-HIV-behandeling verminderen. Praat met uw arts voordat u stopt, vooral als u bijwerkingen ondervindt of een andere ziekte heeft. Neem weer contact op met uw arts voordat u opnieuw begint met het innemen van Emtriva drank.
- **Als u zowel HIV-infectie als hepatitis B heeft**, is het bijzonder belangrijk om niet te stoppen met uw behandeling met Emtriva zonder eerst uw arts te raadplegen. Bij sommige patiënten duiden bloedonderzoeken of symptomen erop dat hun hepatitis verslechterd was na het stoppen met Emtriva. Eventueel moeten er gedurende een aantal maanden na het stoppen met de behandeling bloedonderzoeken bij u uitgevoerd worden. Bij sommige patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose wordt stoppen met de behandeling afgeraden, omdat dit kan leiden tot verergering van de hepatitis.

Licht uw arts onmiddellijk in over nieuwe of ongebruikelijke verschijnselen na het stoppen met de behandeling, in het bijzonder verschijnselen die u met uw hepatitis-B-infectie in verband brengt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de HIV-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de HIV-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### Licht uw arts in als een van de volgende bijwerkingen optreedt:

#### Meest voorkomende bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen **zeer vaak** voor (deze kunnen bij meer dan 1 op de 10 patiënten optreden):

- hoofdpijn, diarree, misselijkheid
- spierpijn en -zwakte (bij verhoogde creatinekinasespiegels in het bloed)

#### Andere mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerkingen komen **vaak** voor (deze kunnen bij minder dan 1 op de 10 patiënten optreden):

- duizeligheid, zwakte, slapeloosheid, abnormale dromen
- braken, problemen met spijsvertering die leiden tot klachten na maaltijden, buikpijn
- uitslag (waaronder rode vlekken of plekken soms met blaarvorming en opzwellen van de huid), die allergische reacties kunnen zijn, jeuk, veranderingen van huidskleur waaronder vlekvormig donker worden van de huid

- pijn

*Onderzoeken kunnen ook aantonen:*

- verlaagd aantal witte bloedlichaampjes (hierdoor kunt u vatbaarder worden voor infecties)
- verhoogd gehalte triglyceriden (vetzuren), verhoogde kleurstof van de gal in het bloed of verhoogde bloedsuiker
- problemen met lever en alvleesklier

De volgende bijwerkingen komen **soms** voor (deze kunnen bij minder dan 1 op de 100 patiënten optreden):

- bloedarmoede (verlaagd aantal rode bloedlichaampjes)
- zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel

### **Andere mogelijke effecten**

Bij kinderen die emtricitabine kregen, traden zeer vaak **veranderingen van huidskleur** waaronder vlekvormig donker worden van de huid en vaak **bloedarmoede** (verlaagd aantal rode bloedlichaampjes) op. Als de productie van rode bloedlichaampjes verlaagd is, kan het kind verschijnselen van vermoeidheid of kortademigheid hebben.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C) totdat fles geopend wordt.

Na het openen van de fles deze bewaren beneden 25°C. De inhoud van de fles dient binnen 45 dagen na opening verbruikt te worden. Er wordt aangeraden, de datum waarop de verpakking uit de koelkast werd gehaald, te noteren op de verpakking.

Als er na 45 dagen eventueel ongebruikte drank in de fles over is, dient deze te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften of te worden teruggebracht naar de apotheek.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- **De werkzame stof in dit middel is emtricitabine.** Eén ml Emtriva drank bevat 10 mg emtricitabine (10 mg/ml).

- **De andere stoffen in dit middel zijn:** suikerspin-smaakstof, dinatriumedetaat, zoutzuur, methylparahydroxybenzoesaat (E218), propyleenglycol, propylparahydroxybenzoesaat (E216), natriumhydroxide, monobasisch natriumfosfaat, monohydraat, sunset geel (E110), gezuiverd water, xylitol (E967).

### **Hoe ziet Emtriva eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Emtriva drank is een heldere, oranje tot donkeroranje drank die geleverd wordt in flessen met 170 ml; een maatbekertje is bijgesloten.

Emtriva is ook verkrijgbaar als harde capsules. Deze zijn alleen geschikt voor patiënten die ten minste 33 kg wegen en harde capsules kunnen slikken. Er is een afzonderlijke bijsluiter voor Emtriva 200 mg harde capsules.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ierland

### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.