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)***
Aanbevolen doseringsinterval voor 200 mg harde capsules	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 variabeler 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.

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 pediatrische 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 pediatrische 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 (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10) of soms (≥ 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
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:	
Vaak:	neutropenie
Soms:	anemie[2]
Immuunsysteemaandoeningen:	
Vaak:	allergische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	
Vaak:	hypertriglyceridemie, hyperglykemie
Psychische stoornissen:	
Vaak:	slapeloosheid, abnormale dromen
Zenuwstelselaandoeningen:	
Zeer vaak:	hoofdpijn
Vaak:	duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen:	
Zeer vaak:	diarree, misselijkheid
Vaak:	verhoogde amylasespiegels waaronder verhoogde pancreas-amylasespiegels, verhoogde serumlipasespiegels, braken, abdominale pijn, dyspepsie
Lever- en galaandoeningen:	
Vaak:	verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT) in serum en/of verhoogd ALAT in serum, hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen:	
Vaak:	vesiculobulaire uitslag, pustuleuze uitslag, maculopapulaire uitslag, uitslag, jeuk, urticaria, huidverkleuring (toegenomen pigmentatie)[1,2]
Soms:	angio-oedeem[3]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	
Zeer vaak:	verhoogd creatinekinase
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	
Vaak:	pijn, asthenie

1 Zie rubriek 4.8, *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen* voor meer informatie.
2 Bij toediening van emtricitabine aan pediatrische patiënten trad vaak anemie en zeer vaak huidverkleuring (toegenomen pigmentatie) op (zie rubriek 4.8, *Pediatrische patiënten*).
3 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 frequentiecategorie '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 variabeler 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:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 *1210 BRUSSEL*	*Postbus 97* *1000 BRUSSEL* *Madou*

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

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 α, β en ε en mitochondriale DNA-polymerase γ bij zoogdieren.

Emtricitabine vertoonde *in vitro* geen cytotoxiciteit voor perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's), conventionele lymfocyt- en monocyt-macrofaagcellijnen 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 µmol/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 µmol/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 µmol/l tot 0,08 µmol/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 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 ≤ 400 kopieën/ml en 77% bereikte ≤ 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 ± 0,7 µg/ml, 0,09 ± 0,07 µg/ml en 10,0 ± 3,1 µg·uur/ml. De *steady-state* dal-plasmaconcentraties bereikten waarden die ca. 4 keer hoger lagen dan de *in vitro* IC_{90}-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 ± 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 ± standaardafwijking) nam toe van 11,8 ± 2,9 µg·uur/ml bij personen met normale nierfunctie tot respectievelijk 19,9 ± 1,1 µg·uur/ml, 25,0 ± 5,7 µg·uur/ml en 34,0 ± 2,1 µg·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_{max} en C_{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

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
lerland

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

04/2023

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