



GILEAD

# Emtriva® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Emtriva Lösung zum Einnehmen enthält 10 mg Emtricitabin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Die klare Lösung ist orange bis dunkelorange gefärbt.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

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

holen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

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

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

### Besondere Patientengruppen

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

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

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

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

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD [end stage renal disease]), die mit

anderen Dialyseverfahren behandelt werden, wie z.B. ambulante Peritonealdialyse, wurden nicht untersucht und eine Dosisempfehlung ist nicht möglich.

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

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

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

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

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

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

Art der Anwendung

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

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Emtricitabin wird nicht als Monotherapie zur Behandlung einer HIV-Infektion empfohlen. Es muss in Kombination mit

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

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

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

## Emtriva® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen



anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden. Bitte beachten Sie auch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der anderen für die Kombinationstherapie angewendeten antiretroviralen Arzneimittel.

#### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

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

#### Opportunistische Infektionen

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

#### HIV-Übertragung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Leitlinien getroffen werden.

#### Nierenfunktion

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

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

#### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen-

hängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

#### Leberfunktion

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

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

#### Patienten mit HBV-Koinfektion

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

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

#### Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleos(t)id-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin,

Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleos(t)id-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

#### Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

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

#### Osteonekrose

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

Emtriva Lösung zum Einnehmen enthält Gelborange S (E110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann sowie Methyl-4-hydroxybenzoat (E218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (E216), das Überempfindlichkeitsreaktion (auch Spätreaktionen) auslösen kann.



GILEAD

## Emtriva® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Dieses Arzneimittel enthält 36 mg Natrium pro 24 ml, entsprechend 1,8% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

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

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

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300 und 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht

auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität. Falls notwendig kann eine Anwendung von Emtricitabin während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

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

Generell wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

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

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

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

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Die Nebenwirkungen bei Erwachsenen, die in klinischen Studien und seit der Markteinführung auftraten, und die vermutlich (zu-

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Sonstige besondere Patientengruppe(n)

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



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

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

<sup>1</sup> Einzelheiten siehe Abschnitt 4.8, *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*.

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

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

#### **Patienten mit Nierenfunktionsstörung:**

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

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

#### **Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung:**

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

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

#### **4.9 Überdosierung**

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

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

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

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

Emtricitabin wird durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-5'-Triphosphat phosphoryliert, welches die Reverse Transkriptase von HIV-1 kompetitiv hemmt und auf diese Weise einen DNA-Kettenabbruch bewirkt. Emtricitabin hemmt die DNA-Polymerasen  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\epsilon$  und die mitochondriale DNA-Polymerase  $\gamma$  von Säugetieren nur geringfügig.

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

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

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

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



GILEAD

## Emtriva® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

auch bei HIV-1-infizierten Patienten beobachtet.

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

#### Kinder und Jugendliche

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Emtricitabin wird nach oraler Anwendung rasch und extensiv resorbiert und erreicht maximale Plasmakonzentrationen nach 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme. Bei 20 HIV-infizierten Studienteilnehmern, die täglich 200 mg Emtricitabin als Hartkapseln erhalten hatten, betrug ein Steady-State die maximalen Plasmakonzentrationen von Emtricitabin ( $C_{\text{max}}$ )  $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ , die Minimalkonzentrationen ( $C_{\text{min}}$ )  $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$  und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) während eines 24-stündigen Dosisintervalls  $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ . Die minimalen Steady-State-Plasmakonzentrationen erreichten Werte, die etwa um das Vierfache über den *In-vitro*- $IC_{90}$ -Werten für die Anti-HIV-Aktivität lagen.

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

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

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

#### Verteilung

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

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

#### Biotransformation

Emtricitabin wird nur in geringem Umfang metabolisiert. Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des

Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (ca. 9 % der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zu 2'-O-Glucuronid (ca. 4 % der Dosis).

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

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

#### Elimination

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

#### Linearität/Nicht-Linearität

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

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

#### Erwachsene mit Niereninsuffizienz

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

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

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

#### Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei Patienten ohne HBV-Infektion, die unterschiedlich stark ausgeprägte Leberin-

suffizienzen aufwiesen, nicht untersucht. Im Allgemeinen ähnelte die Pharmakokinetik von Emtricitabin bei HBV-infizierten Patienten der von gesunden und HIV-infizierten Probanden.

#### Alter

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

#### Geschlecht

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

#### Ethnische Zugehörigkeit

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

#### Kinder und Jugendliche

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

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

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zuckerwatten-Aroma  
Natriumedetat  
Salzsäure  
Methyl-4-hydroxybenzoat (E218)  
Propylenglycol  
Propyl-4-hydroxybenzoat (E216)  
Natriumhydroxid  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O

Gelborange S (E110)  
Gereinigtes Wasser  
Xylitol (E967)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen: 45 Tage.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).

Nach dem Öffnen: Nicht über 25°C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/261/003

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Oktober 2003  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. September 2008

### 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2020

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

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

### 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH  
Fraunhoferstraße 17  
82152 Martinsried b. München  
Telefon: (089) 89 98 90-0  
Fax: (089) 89 98 90-90

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt