

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emtriva 200 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg emtrisitabiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Kapselin alaosa on valkoinen ja läpinäkymätön ja yläosa on vaaleansininen ja läpinäkymätön. Kapseli on kooltaan 19,4 mm x 6,9 mm. Kapselin yläosassa on merkintä "200 mg" ja alaosassa "GILEAD" ja [Gileadin logo] mustalla.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Emtriva on tarkoitettu yhdistelmähoitoon muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa ihmisen immuunikatovirus 1 (HIV-1) -tartunnan saaneille aikuisille ja vähintään 4 kuukauden ikäisille lapsille.

Tämä käyttöaihe perustuu aiemmin hoitamattomilla potilailla ja virologisesti tasapainossa olevilla aiemmin hoidetuilla potilailla tehtyihin tutkimuksiin. Emtriva-valmisteen käytöstä ei ole kokemuksia potilailla, joilla nykyhoito ei tehoa tai useampi hoito on epäonnistunut (ks. kohta 5.1).

Päätettäessä uudesta hoidosta potilaille, joilla antiretroviraalinen hoito on epäonnistunut, tulee tarkoin huomioida eri lääkevalmisteisiin liittyvät mutaatiomallit ja yksittäisen potilaan aiempi hoito. Mikäli mahdollista, resistenssitestaus voi olla aiheellinen.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt HIV-infektion hoitoon.

Annostus

Emtriva 200 mg kovia kapsелеita voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Aikuiset: Emtriva-valmisteen suositeltu annos on yksi 200 mg kova kapseli kerran vuorokaudessa suun kautta.

Jos potilas unohtaa ottaa Emtriva-annoksen ja muistaa sen 12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen tulee ottaa Emtriva-annoksensa ruoan kanssa tai ilman ruokaa mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa Emtriva-annoksen ja muistaa sen vasta yli 12 tunnin kuluttua ja kun on jo melkein aika ottaa seuraava annos, potilaan ei tule ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen tulee ottaa seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa 1 tunnin kuluessa Emtriva-valmisteen ottamisesta, hänen tulee ottaa toinen annos. Jos potilas oksentaa yli 1 tunnin kuluttua Emtriva-valmisteen ottamisesta, hänen ei tarvitse ottaa toista annosta.

Erityisryhmät

Iäkkäät: Turvallisuus- ja tehokkuustietoja yli 65-vuotiaista potilaista ei ole saatavissa, mutta suositellun päivittäisen annoksen muuttamisen ei pitäisi olla tarpeellista aikuisilla, ellei heillä ole viitteitä munuaisten vajaatoiminnasta.

Munuaisten vajaatoiminta: Emtrisitabiini poistuu kehosta munuaisten kautta erittymällä ja emtrisitabiinialtistus lisääntyy merkittävästi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Annosta tai annosväliä on tarpeen muuttaa kaikilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 4.4).

Seuraavassa taulukossa 1 esitetään munuaisten vajaatoiminta-asteen mukaiset annosvälimuutossuositukset 200 mg kovalle kapselille. Annosvälimuutosten (72 tai 96 tunnin välein potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min) turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu kliinisesti. Siitä syystä kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita voidaan hoitaa myös Emtriva 10 mg/ml oraaliliuoksella emtrisitabiinin vuorokausiannoksen pienentämiseksi. Ks. Emtriva 10 mg/ml oraaliliuoksen valmisteyhteenveto.

Taulukko 1: Kreatiniinipuhdistuman mukaisesti muutetut annosvälisuositukset 200 mg kovalle kapselille

	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (toistuvaa hemodialyysiä vaativa, toimimaton munuainen)*
Annosvälisuositus 200 mg kovalle kapselille	Yksi 200 mg kova kapseli 24 tunnin välein	Yksi 200 mg kova kapseli 72 tunnin välein	Yksi 200 mg kova kapseli 96 tunnin välein

* Edellyttäen, että 3 tunnin hemodialyysi annetaan kolmasti viikossa alkaen vähintään 12 tuntia viimeisen emtrisitabiiniannoksen jälkeen.

Muun tyyppisillä dialyysihoidoilla kuten ambulatoorisella peritoneaalidialyysillä hoidettuja loppuvaiheen munuaissairautta (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sairastavia potilaita ei ole tutkittu eikä annostussuosituksia voida tehdä.

Maksan vajaatoiminta: Tietoja, joiden perusteella voitaisiin tehdä annossuosituksia maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ei ole saatavilla. Emtrisitabiinin minimaalisen metabolian ja sen munuaisten kautta poistumisen perusteella on kuitenkin epätodennäköistä, että annoksen muutos olisi tarpeellinen maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Jos Emtriva-valmisteen käyttö lopetetaan potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja hepatiitti B -virus- (HBV-) infektio, näitä potilaita tulee seurata tarkoin hepatiitin pahenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat: Emtriva-valmisteen suositeltu annos vähintään 4 kuukauden ikäisille lapsille ja enintään 18-vuotiaille, vähintään 33 kg painaville nuorille, jotka pystyvät nielemään kovia kapseleita, on yksi 200 mg kova kapseli suun kautta kerran vuorokaudessa.

Alle 4 kuukauden ikäisistä pikkulapsista ei ole lainkaan emtrisitabiinin tehoa koskevia tietoja ja vain hyvin vähän emtrisitabiinin turvallisuutta koskevia tietoja. Siksi Emtriva-valmistetta ei suositella annettavaksi alle 4 kuukauden ikäisille (tietoa farmakokinetiikasta tässä ikäryhmässä, ks. kohta 5.2).

Tietoja, joiden perusteella voitaisiin tehdä annossuositus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville lapsipotilaille, ei ole saatavilla.

Antotapa

Emtriva 200 mg:n kovat kapselit tulee ottaa kerran vuorokaudessa suun kautta ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Emtriva-valmistetta on saatavissa myös 10 mg/ml oraaliliuoksena vähintään 4 kuukauden ikäisille pikkulapsille, lapsille ja potilaille, jotka eivät pysty nielemään kovia kapseleita sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Ks. Emtriva 10 mg/ml oraaliliuoksen valmisteyhteenveto. Emtrisitabiini kovan kapselin ja oraaliliuoksen hyötyosuuden välisistä eroavuuksista johtuen oraaliliuoksena annostellulla 240 mg emtrisitabiinilla aikaansaatu plasmapitoisuuksien pitäisi vastata yhdellä emtrisitabiini 200 mg kovalla kapselilla aikaansaatua plasmapitoisuutta (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Emtrisitabiinia ei suositella ainoaksi lääkkeeksi HIV-infektion hoidossa. Sitä täytyy käyttää yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Ks. myös yhdistelmähoidon muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetot.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

Emtriva-valmistetta ei pidä käyttää muiden emtrisitabiinia sisältävien lääkevalmisteiden tai lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Opportunisti-infektiot

Koska emtrisitabiinia tai jotakin muuta antiretroviraalista hoitoa saavilla potilailla saattaa edelleen esiintyä opportunisti-infektioita ja muita HIV-infektioon liittyviä komplikaatioita, tällaisten potilaiden on oltava HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin tarkassa kliinisessä seurannassa.

HIV:n tarttuminen

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoitoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Munuaisten toiminta

Emtrisitabiini poistuu pääasiassa munuaisten kautta glomerulussuodatuksen ja aktiivisen tubulaarisen erityksen avulla. Emtrisitabiinialtistus saattaa olla huomattavasti lisääntynyt potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) ja jotka saavat 200 mg emtrisitabiinia vuorokaudessa kovina kapseleina tai 240 mg oraaliliuoksena. Siitä syystä joko annosvälin muuttaminen (kun käytetään Emtriva 200 mg kovia kapseleita) tai emtrisitabiinin vuorokausiannoksen pienentäminen (kun käytetään Emtriva 10 mg/ml oraaliliuosta) on tarpeen kaikilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min. Kohdassa 4.2 mainittujen annosvälin muuttamista koskeviin suosituksiin liittyvät turvallisuus ja teho perustuvat kerta-annoksen farmakokineettisiin tietoihin ja mallinnukseen, eikä niitä ole tutkittu kliinisesti. Siitä syystä kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin potilailla, joilla emtrisitabiinin annosväliä on pidennetty (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Varovaisuutta tulee noudattaa annosteltaessa emtrisitabiinia samanaikaisesti aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta erittyvien lääkevalmisteiden kanssa koska näiden samanaikainen annostelu saattaa nostaa joko seerumin emtrisitabiinipitoisuuksia tai samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen pitoisuuksia näiden kilpaillessa samasta poistumisreitistä (ks. kohta 4.5).

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien

kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Maksan toiminta

Potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö, kuten krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aikana, ja heitä tulee seurata tavanomaisen käytännön mukaisesti. Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittatapahtumien riski on suurempi CART-hoitoa saaneilla kroonista hepatiitti B- tai C -infektiota sairastavilla potilailla. Mikäli potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiittiin B tai C, ks. myös näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Jos saadaan näyttöä maksasairauden pahenemisesta näillä potilailla, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

Potilaat, joilla on samanaikainen HBV-infektio

Emtrisitabiini on *in vitro* aktiivinen HBV:tä vastaan. Emtrisitabiinin tehosta ja turvallisuudesta (200 mg kovana kapselina kerran vuorokaudessa) potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio, on kuitenkin rajallisesti tietoa. Emtrisitabiinin käyttö potilailla, joilla on krooninen HBV-infektio, aiheuttaa samanlaisen mutaatiomallin YMDD-kuviossa kuin on todettu lamivudiinihoidon yhteydessä. YMDD-mutaatio aiheuttaa resistenssiä sekä emtrisitabiinille että lamivudiinille.

Potilaita, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio, tulee seurata tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriokokein useamman kuukauden ajan emtrisitabiinihoidon päätyttyä hepatiitin pahenemisen varalta. Tällaista pahenemista on todettu emtrisitabiinihoidon päättymisen jälkeen potilailla, joilla on HBV-infektio mutta ei samanaikaista HIV-infektiota. Nämä pahenemiset on ensisijaisesti todettu kohonneiden S-ALAT-arvojen sekä HBV DNA:n uudelleen muodostumisen perusteella. Joillakin näistä potilaista HBV:n reaktivaatioon liittyi vakavampi maksasairaus, mukaan lukien dekompensointi ja maksan vajaatoiminta. Ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin määrittää, muuttaako emtrisitabiinihoidon aloittaminen uudelleen hoidon jälkeisen hepatiitin pahenemisen kulkua. Hoidon lopettamista ei suositella, jos potilaalla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, sillä hepatiitin pahenemiset hoidon jälkeen voivat johtaa maksan vajaatoimintaan.

Mitokondrioiden toimintahäiriö *in utero* –altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmän käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapsen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

CART-hoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja

*Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen CART-hoidon yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille katsotaan olleen useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, suuri painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Iäkkäät

Emtriva-valmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita Emtriva-valmisteella.

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui HIV-infektoituneita pediatria potilaita, esiintyi aikuisten kokemien haittavaikutusten lisäksi useammin anemiaa ja ihon värimuutoksia (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

In vitro emtrisitabiini ei estänyt minkään seuraavan ihmisen CYP450-isoentsyymien välittämää metaboliaa: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4. Emtrisitabiini ei estänyt glukuronidaatiosta vastaavan entsyymien metaboliaa. Näiden *in vitro* -kokeiden tuloksiin ja emtrisitabiinin tunnettuihin poistumisreitteihin perustuen CYP450-välitteisten yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni emtrisitabiinin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole todettu annosteltaessa emtrisitabiinia yhdessä indinaviirin, tsidovudiinin, stavudiinin, famsikloviirin tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa.

Emtrisitabiini erittyy pääasiassa glomerulussuodoksen ja aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta. Famsikloviiriä ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia lukuun ottamatta emtrisitabiinin samanaikaista annostelua munuaisten kautta erittyvien lääkevalmisteiden tai muiden munuaisten toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu. Emtrisitabiinin samanaikainen annostelu aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta erittyvien lääkevalmisteiden kanssa saattaa nostaa joko seerumin emtrisitabiinipitoisuuksia tai samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen pitoisuuksia näiden kilpaillessa samasta poistumisreitistä.

Koska sytidiinianalogien samanaikaisesta antamisesta ei vielä ole kliinisiä kokemuksia, emtrisitabiinin käyttöä yhdessä lamivudiinin kanssa HIV-infektion hoitoon ei toistaiseksi voida suositella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300-1000 raskaudesta) emtrisitabiinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta. Emtrisitabiinin käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos hoito on tarpeen.

Imetys

Emtrisitabiinin on osoitettu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja emtrisitabiinin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Sen vuoksi Emtriva-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Pääsääntöisesti on suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet äidit missään olosuhteissa imetä lapsiaan HIV:n lapsen tarttumisen välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Tietoja emtrisitabiinin vaikutuksesta ihmisiin ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu emtrisitabiinin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille tulee kuitenkin kertoa, että huimausta on raportoitu emtrisitabiinihoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

HIV-infektoituneilla aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa useimmin esiintyneet emtrisitabiinin haittavaikutukset olivat ripuli (14,0 %), päänsärky (10,2 %), kohonnut kreatiinikinaasi (10,2 %) ja pahoinvointi (10,0 %). Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui HIV-infektoituneita pediatria potilaita, esiintyi aikuisilla raportoitujen haittavaikutusten lisäksi useammin anemiaa (9,5 %) ja ihon värimuutoksia (31,8 %).

Emtriva-hoidon lopettamiseen saattaa liittyä hepatiitin vaikeita akuutteja pahenemisjaksoja potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisten tutkimusten tiedoista saatujen haittavaikutusten arviointi perustuu kokemuksiin kolmesta tutkimuksesta aikuisilla (n = 1 479) ja kolmesta tutkimuksesta pediatria potilailla (n = 169). Aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa 1 039 aiemmin hoitamaton potilasta ja 440 aiemmin hoidettua potilasta sai emtrisitabiinia (n = 814) tai verrokkilääkevalmistetta (n = 665) 48 viikon ajan yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa.

Kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin perustuvat haittavaikutukset, joiden epäillään (ainakin oletetaan mahdollisesti) liittyvän hoitoon aikuisilla, on luetteloitu seuraavassa taulukossa 2 elinjärjestelmien ja esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyys on luokiteltu hyvin yleisiin ($\geq 1/10$), yleisiin ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinaisiin ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Taulukko 2: Taulukkoyhteenveto emtrisitabiiniin liitetystä haittavaikutuksista perustuen kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin

Esiintyvyys	Emtrisitabiini
<i>Veri ja imukudos:</i>	
Yleiset:	neutropenia
Melko harvinaiset:	anemia ²
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	
Yleiset:	allerginen reaktio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	
Yleiset:	hypertriglyseridemia, hyperglykemia
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	
Yleiset:	unettomuus, epänormaalit unet

Esiintyvyys	Emtrisitabiini
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleiset:	päänsärky
Yleiset:	huimaus
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	
Hyvin yleiset:	ripuli, pahoinvointi
Yleiset:	kohonnut amylaasi, mukaan lukien haiman amylaasi, kohonnut seerumin lipaasi, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia
<i>Maksa ja sappi:</i>	
Yleiset:	kohonnut S-ASAT ja/tai kohonnut S-ALAT, hyperbilirubinemia
<i>Iho ja ihonalainen kudus:</i>	
Yleiset:	vesikulobulloosinen ihottuma, pustuloosinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihottuma, kutina, urtikaria, ihottuma ja ihon värimuutokset (lisääntynyt pigmentaatio) ^{1,2}
Melko harvinaiset:	angioedeema ³
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Hyvin yleiset:	kohonnut kreatiinikinaasi
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Yleiset:	kipu, astenia

¹ Ks. lisätietoja kohdasta 4.8, *Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*.

² Anemia oli yleinen ja ihon värimuutokset (lisääntynyt pigmentaatio) oli hyvin yleinen kun emtrisitabiinia annettiin pediatriksille potilaille (ks. kohta 4.8, *Pediatriiset potilaat*).

³ Tätä haittavaikutusta, joka on tunnistettu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, ei ole havaittu emtrisitabiinin satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla eikä lapsilla kliinisissä HIV-tutkimuksissa. ”Melko harvinaiset” -yleisyysluokka on päätelty tilastollisesta laskelmasta, joka perustui emtrisitabiinille altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle näissä kliinisissä tutkimuksissa (n = 1563).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ihon värimuutokset (lisääntynyt pigmentaatio): Ihon värimuutokset, jotka ilmenevät hyperpigmentaationa pääasiassa kämmenissä ja/tai jalkapohjissa, olivat yleensä lieviä, asyptomaattisia ja niiden kliininen merkitys oli vähäinen. Tämä mekanismi on tuntematon.

Metaboliset parametrit: Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi CART-hoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmentua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi: Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä tai pitkälle edennyt HIV-infektio tai jotka ovat saaneet pitkäaikaista CART-hoitoa. Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Kliinisten tutkimusten tiedoista saatujen haittavaikutusten arviointi pediatriksilla potilailla perustuu kokemuksiin kolmesta tutkimuksesta pediatriksilla potilailla (n = 169), joissa aiemmin hoitamattomat (n = 123) ja aiemmin hoidetut (n = 46) HIV-infektoituneet pediatriiset potilaat, jotka olivat iältään 4 kuukaudesta 18 vuoteen, saivat emtrisitabiinia yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa.

Aikuisilla raportoitujen haittavaikutusten (ks. kohta 4.8, *Haittavaikutustaulukko*) lisäksi seuraavia haittavaikutuksia havaittiin useammin pediatriksilla potilailla: anemia oli yleinen (9,5 %) ja ihon värimuutokset (lisääntynyt pigmentaatio) oli hyvin yleinen (31,8 %) pediatriksilla potilailla.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät: Emtriva-valmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita Emtriva-valmisteella (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta: Emtrisitabiini eliminoiduu munuaisten kautta erittymällä ja emtrisitabiinialtistus suureni merkittävästi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annosta tai annosväliä on tarpeen muuttaa kaikilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV/HBV-infektio: Haittavaikutusprofiili potilailla, joilla on samanaikaisesti HBV-infektio, on samankaltainen kuin HIV-potilailla, joilla ei ole HBV-infektiota. Tässä potilasryhmässä kuitenkin odotetusti esiintyi kohonneita ASAT- ja ALAT-arvoja useammin kuin HIV-potilailla yleensä.

Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen: HIV-infektiopotilailla, joilla on samanaikaisesti HBV-infektio, saattaa hoidon lopettamisen jälkeen esiintyä hepatiitin pahenemista (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Korkeintaan 1 200 mg:n emtrisitabiiniannoksen antamiseen on liittynyt edellä lueteltuja haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava myrkytyksen merkkien varalta ja tarvittaessa on aloitettava tavanomainen tukihoito.

Korkeintaan 30 % emtrisitabiiniannoksesta on poistettavissa hemodialyysillä. Ei ole tiedossa, voidaanko emtrisitabiinia poistaa peritoneaaldialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nukleosidi- ja nukleotidikäänteiskopioijaentsyymin estäjät, ATC-koodi: J05AF09

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Emtrisitabiini on sytidiinin synteettinen nukleosidianalogi, joka tehoaa spesifisesti HIV-1-, HIV-2- ja hepatiitti B-virusiin.

Solun entsyymit fosforyloivat emtrisitabiinin emtrisitabiini 5'-trifosfaatiksi, joka kilpailevasti estää HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymin, jonka seurauksena DNA-ketju päättyy. Emtrisitabiini on nisäkkäiden DNA-polymeraasien α , β ja ϵ ja mitokondrioiden DNA:n polymeraasin γ heikko estäjä.

Emtrisitabiinin ei ole todettu olevan sytotoksinen perifeerisen veren mononukleaarisoluille, todennetuille lymfosyytti- ja monosyyttimakrofaagisolulinjoille tai luuytimen kantasoluille *in vitro*. Mitokondriotoksisuutta ei ole todettu *in vitro* eikä *in vivo*.

Antiviraalinen aktiivisuus in vitro: Emtrisitabiinin 50 % estopitoisuus (IC₅₀) HIV-1:n laboratorio- ja kliinisiä isolaatteja vastaan oli 0,0013-0,5 $\mu\text{mol/l}$. Emtrisitabiinin yhdistelmä tutkimuksissa HIV:n käänteiskopioijaentsyymin proteaasin estäjillä, nukleosidi-, nukleotidi- ja ei-nukleosidianalogien estäjillä todettiin vaikutuksia, jotka riittivät additiivisista synergistisiin. Suurin osa näistä yhdistelmistä on tutkimatta ihmisillä.

Aktiivisuustesteissä HBV:n laboratorioskantoja vastaan emtrisitabiinin IC_{50} oli 0,01-0,04 $\mu\text{mol/l}$.

Resistenssi: HIV-1:n resistenssi emtrisitabiinille kehittyi kodoni 184:ssa tapahtuvien muutosten seurauksena, jolloin HIV:n käänteiskopioijaentsyymien metioniini muuntuu valiiniksi (isoleusiinivälituotetta on myös havaittu). Tätä HIV-1:n mutaatiota on todettu *in vitro* ja HIV-1-potilailla.

Emtrisitabiinille resistentit virukset olivat ristiresistenttejä lamivudiinille, mutta ne säilyttivät herkkyytensä muille nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjille (*Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*, NRTIs) (tsidovudiini, stavudiini, tenofoviiri, abakaviiri ja didanosiiini), kaikille ei-nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjille (*Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*, NNRTIs) ja kaikille proteaasin estäjille (*Protease Inhibitors*, PIs). Tsidovudiinille, didanosiinille ja NNRTI:lle resistentit virukset säilyttivät herkkyytensä emtrisitabiinille ($IC_{50} = 0,002-0,08 \mu\text{mol/l}$).

Kliininen teho ja turvallisuus

Yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden, kuten nukleosidianalogien, ei-nukleosidianalogien ja proteaasin estäjien, kanssa emtrisitabiini on todettu tehokkaaksi HIV-infektion hoidossa aiemmin hoitamattomilla potilailla ja aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla oli saavutettu vakaa virologinen vaste. Emtrisitabiinin käytöstä ei ole kokemuksia potilailla, joilla nykyhoito ei tehoa tai useampi hoito on epäonnistunut.

Aiemmin antiretroviraalisesti hoitamattomilla aikuisilla emtrisitabiini oli stavudiiniä merkittävästi parempi kun kumpikin lääkevalmiste oli annosteltu samanaikaisesti didanosiinin ja efavirentsin kanssa 48 viikon ajan hoidosta. Fenotyypianalyyseissä ei todettu merkittäviä muutoksia emtrisitabiinin herkkyudessa ellei M184V/I-mutaatiota ilmennyt.

Aiemmin hoidetuilla aikuisilla, joilla oli saavutettu vakaa virologinen vaste, emtrisitabiini yhdessä NRTI:n (joko stavudiinin tai tsidovudiinin) ja proteaasin estäjän (PI:n) tai NNRTI:n kanssa osoittautui 48 viikon aikana vähintään samanveroiseksi kuin lamivudiini vasteen saaneiden potilaiden (< 400 kopiota/ml) määrän suhteen (77 % emtrisitabiini, 82 % lamivudiini). Lisäksi toisessa tutkimuksessa aiemmin hoidetut aikuiset, jotka saivat vakiintunutta proteaasin estäjään perustuvaa erittäin tehokasta antiretroviraalista hoitoa (*highly active antiretroviral therapy*, HAART), satunnaistettiin saamaan kerran vuorokaudessa emtrisitabiinia sisältävää hoitoa tai jatkamaan entistä PI-HAART-hoitoaan. 48 hoitoviikon jälkeen emtrisitabiinia sisältävää hoitoa saaneista potilaista yhtä suurella määrällä oli HIV RNA < 400 kopiota/ml (94 % emtrisitabiini vs. 92 %) ja suuremmalla määrällä oli HIV RNA < 50 kopiota/ml (95 % emtrisitabiini vs. 87 %) verrattuna potilaisiin, jotka jatkoivat PI-HAART-hoitoaan.

Pediatriset potilaat

Suurin osa yli 4 kuukauden ikäisistä lapsista saavutti täydellisen plasman HIV-1 RNA suppression tai säilytti suppression 48 viikkoa (89 % saavutti tason ≤ 400 kopiota/ml ja 77 % saavutti tason ≤ 50 kopiota/ml).

Emtrisitabiinin käytöstä alle 4 kuukauden ikäisillä pikkulapsilla ei ole kliinisiä kokemuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu emtrisitabiini imeytyy nopeasti ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1-2 tunnin kuluttua annoksen jälkeen. Kahdellakymmenellä HIV-tartunnan saaneella, jotka saivat 200 mg emtrisitabiinia vuorokaudessa kovina kapsleina, emtrisitabiinin vakaan tilan huippupitoisuudet (C_{max}), alhaisimmat pitoisuudet (C_{min}) ja pitoisuuskäyrän alainen alue plasmassa 24 tunnin annosvälillä (AUC) olivat vastaavasti $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$, $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ ja $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Vakaan tilan alhaisimmat pitoisuudet plasmassa olivat noin nelinkertaiset anti-HIV-tehon *in vitro* IC_{90} -arvoihin verrattuna.

Emtriva 200 mg kovien kapseleiden sisältämän emtrisitabiinin absoluuttiseksi hyötyosuudeksi arvioitiin 93 % ja Emtriva 10 mg/ml oraaliliuoksen absoluuttiseksi hyötyosuudeksi arvioitiin 75 %.

Lapsilla suoritettussa pilottitutkimuksessa ja aikuisilla suoritettussa definiitivisessä bioekvivalenssitutkimuksessa Emtriva 10 mg/ml oraaliliuoksen hyötyosuuden osoitettiin olevan noin 80 % Emtriva 200 mg kovan kapselin hyötyosuudesta. Tämän eron syytä ei tunneta. Tästä hyötyosuuden erosta johtuen oraaliliuoksena annostellulla 240 mg emtrisitabiinilla aikaansaatu plasmapitoisuuksien pitäisi vastata yhdellä emtrisitabiini 200 mg kovalla kapselilla aikaansaatua plasmapitoisuutta. Siitä syystä vähintään 33 kg painavat lapset voivat ottaa joko yhden 200 mg kovan kapselin vuorokaudessa tai oraaliliuosta korkeintaan 240 mg (24 ml) kerran vuorokaudessa.

Emtriva 200 mg kovien kapseleiden annostelu runsasrasvaisen aterian kanssa tai Emtriva 10 mg/ml oraaliliuoksen annostelu vähärasvaisen tai runsasrasvaisen aterian kanssa ei vaikuttanut emtrisitabiinin systeemiseen altistukseen ($AUC_{0-\infty}$). Siitä syystä Emtriva 200 mg kovat kapselit ja Emtriva 10 mg/ml oraaliliuos voidaan annostella joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Emtrisitabiinin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* oli alle 4 % ja pitoisuudesta riippumaton vaihteluvälillä 0,02-200 µg/ml. Plasman ja veren keskipitoisuuden suhdeluku oli noin 1,0 ja siemennesteen ja plasman keskipitoisuuden suhdeluku oli noin 4,0.

Suonensisäisen annostelun jälkeen emtrisitabiinin laskennallinen jakautumistilavuus oli $1,4 \pm 0,3$ l/kg, mikä osoittaa, että emtrisitabiini jakautuu laajalti kehoon sekä solunsisäisiin että solunulkoisiin nestetiloihin.

Biotransformaatio

Emtrisitabiinin metaboloituminen on vähäistä. Emtrisitabiinin biotransformaatio käsittää tioliosion, josta muodostuu 3'-sulfoksididiastereomeerejä (noin 9 % annoksesta) ja konjugaation glukuronidihapon kanssa, josta muodostuu 2'-O-glukuronidi (noin 4 % annoksesta).

Emtrisitabiini ei estänyt ihmisen CYP450-isoentsyymien: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4 välittämää lääkemetaaboliaa *in vitro*.

Emtrisitabiini ei myöskään estänyt glukuronidaatiosta vastaavan entsyymin uridiini-5'-difosfoglukuronyylitransferaasia.

Eliminaatio

Emtrisitabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta ja muuttumatonta lääkeainetta todetaan virtsassa (noin 86 %) ja ulosteissa (noin 14 %). Kolmetoista prosenttia emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena metaboliittina. Emtrisitabiinin systeeminen puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen emtrisitabiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 10 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Emtrisitabiinin farmakokinetiikka on annosriippuvainen annosrajoissa 25-200 mg kerta- tai toistuvaisannostuksen jälkeen.

Solunsisäinen farmakokinetiikka: Eräässä kliinisessä tutkimuksessa emtrisitabiini-trifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika perifeerisen veren mononukleaarisoluuissa oli 39 tuntia. Solunsisäiset trifosfaattitasot nousivat annoksen kasvaessa, mutta vakaa tila saavutettiin 200 mg:lla ja sitä suuremmilla annoksilla.

Munuaisten vajaatoiminta aikuisilla

Farmakokinetiikka määritettiin sen jälkeen, kun emtrisitabiinia oli annettu 200 mg:n kovina kapseleina kerta-annoksena 30 tutkittavalle, joilla ei ollut HIV-infektiota, mutta joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Tutkittavat oli ryhmitelty lähtötilanteen kreatiinipuhdistuman mukaan (> 80 ml/min = normaali toiminta; 50-80 ml/min = lievästi heikentynyt; 30-49 ml/min = kohtalaisesti

heikentynyt; < 30 ml/min = vaikeasti heikentynyt; < 15 ml/min = hemodialyysiä vaativa munuaisten toimimattomuus).

Systeeminen emtrisitabiini-altistus (keskiarvo \pm standardipoikkeama) oli $11,8 \pm 2,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tutkittavilla, joilla munuaisten toiminta oli normaali, $19,9 \pm 1,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, $25,0 \pm 5,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja $34,0 \pm 2,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Potilailla, joilla oli hemodialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD), noin 30 % emtrisitabiiniannoksesta todettiin dialyysaatissa kolmen tunnin dialyysissä, joka oli aloitettu 1,5 tuntia emtrisitabiiniannoksen antamisen jälkeen (veren virtausnopeus 400 ml/min ja dialyysaatin virtausnopeus noin 600 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu henkilöillä, joilla ei ole HBV-infektiota, mutta joilla on eriasteista maksan vajaatoimintaa. Yleisesti ottaen emtrisitabiinin farmakokinetiikka oli HBV-infektion saaneilla henkilöillä samankaltainen kuin terveillä ja HIV-infektion saaneilla henkilöillä.

Ikä

lääkäistä (yli 65-vuotiaista) ei ole olemassa farmakokineettistä tietoa.

Sukupuoli

Vaikka keski- C_{max} ja C_{min} olivat noin 20 % korkeammat ja keski-AUC oli 16 % korkeampi naisilla kuin miehillä, tätä eroa ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Syntyperä

Syntyperästä johtuvaa kliinisesti merkittävää farmakokineettistä eroavuutta ei ole todettu.

Pediatriset potilaat

Yleisesti ottaen emtrisitabiinin farmakokinetiikka on samankaltaista pikkulapsilla, lapsilla ja nuorilla (iältään 4 kuukautta - 18 vuotta) sekä aikuisilla.

Keski-AUC 77 pikkulapsella, lapsella ja nuorella, jotka saivat 6 mg/kg emtrisitabiinia kerran vuorokaudessa oraaliuoksena tai 200 mg emtrisitabiinia kovina kapseleina kerran vuorokaudessa, vastasi $10,0$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$:n keski-AUC:tä 20 aikuisella, jotka saivat 200 mg kovia kapseleita kerran vuorokaudessa.

Avoimessa, ei-vertailevassa tutkimuksessa saatiin farmakokineettisiä tietoja 20 vastasyntyneestä lapsesta, joiden äidit olivat HIV-infektoituneita ja jotka saivat kaksi 4 vuorokauden mittaista kuuria emtrisitabiinin oraaliuosta ensimmäisen elinviikon ja 3 kuukauden iän välisenä aikana annoksella 3 mg/kg kerran päivässä. Tämä annos on puolet siitä annoksesta, joka on hyväksytty käytettäväksi pikkulapsille, joiden ikä on vähintään 4 kuukautta (6 mg/kg). Laskennallinen kokonaispuhdistuma elimistöstä vakaassa tilassa (CL/F) suureni iän funktiona mainitun 3 kuukauden aikana, jolloin AUC vastaavasti pieneni. Pikkulasten altistuminen emtrisitabiinille plasmapitoisuuden perusteella (AUC) 3 kuukauden ikään asti, kun annos oli 3 mg/kg emtrisitabiinia kerran päivässä, oli samaa luokkaa kuin käytettäessä 6 mg/kg:n päivittäisiä annoksia HIV-infektoituneille aikuiselle ja lapsille, joiden ikä oli vähintään 4 kuukautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Emtrisitabiinilla tehtyjen farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin ydin

Krospovidoni

Magnesiumstearaatti (E572)

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Povidoni (E1201)

Kapselikuori

Liivate

Indigotiini (E132)

Titaanidioksidi (E171)

Painomusteen sisältö

Musta rautaoksidi (E172)

Sellakka (E904)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polypropeenista valmistetulla lapsiturvallisella korkilla varustettu suuritiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on 30 kovaa kapselia.

Läpipainopakkaukset, jotka on valmistettu polyklooritrifluorieteenistä (PCTFE) / polyeteenistä (PE) / polyvinyylidikloridista (PVC) / alumiinista. Yksi läpipainopakkaus sisältää 30 kovaa kapselia.

Pakkauskoko: 30 kovaa kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/261/001

EU/1/03/261/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. lokakuuta 2003

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. syyskuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emtriva 10 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml Emtriva oraaliliuosta sisältää 10 mg emtrisitabiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi annos (24 ml) sisältää 36 mg metyyliiparahydroksibentsoattia (E218), 3,6 mg propyyliiparahydroksibentsoattia (E216), 1,2 mg paraoranssia (E110), 480 mg propyleeniglykolia ja 36 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas liuos on väriltään oranssi tai tumman oranssi.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Emtriva on tarkoitettu yhdistelmähoitoon muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa ihmisen immuunikatovirus 1 (HIV-1) -tartunnan saaneille aikuisille ja vähintään 4 kuukauden ikäisille lapsille.

Tämä käyttöaihe perustuu aiemmin hoitamattomilla potilailla ja virologisesti tasapainossa olevilla aiemmin hoidetuilla potilailla tehtyihin tutkimuksiin. Emtriva-valmisteen käytöstä ei ole kokemuksia potilailla, joilla nykyhoito ei tehoa tai useampi hoito on epäonnistunut (ks. kohta 5.1).

Päätettäessä uudesta hoidosta potilaille, joilla antiretroviraalinen hoito on epäonnistunut, tulee tarkoin huomioida eri lääkevalmisteisiin liittyvät mutaatiomallit ja yksittäisen potilaan aiempi hoito. Mikäli mahdollista, resistenssitestaus voi olla aiheellinen.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt HIV-infektion hoitoon.

Annostus

Emtriva 10 mg/ml oraaliliuos voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Mukana seuraa lääkemitta (ks. kohta 6.5).

Aikuiset: Emtriva 10 mg/ml oraaliliuoksen suositeltu annos on 240 mg (24 ml) kerran vuorokaudessa.

Jos potilas unohtaa ottaa Emtriva-annoksen ja muistaa sen 12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen tulee ottaa Emtriva-annoksensa ruoan kanssa tai ilman ruokaa mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa Emtriva-annoksen ja muistaa sen vasta yli 12 tunnin kuluttua ja kun on jo melkein aika ottaa seuraava annos, potilaan ei tule ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen tulee ottaa seuraava annoksensa

normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa 1 tunnin kuluessa Emtriva-valmisteen ottamisesta, hänen tulee ottaa toinen annos. Jos potilas oksentaa yli 1 tunnin kuluttua Emtriva-valmisteen ottamisesta, hänen ei tarvitse ottaa toista annosta.

Emtriva 200 mg kovia kapseleita on saatavissa aikuisille, nuorille ja vähintään 33 kg painaville lapsille, jotka pystyvät nielemään kovia kapseleita. Ks. Emtriva 200 mg kovien kapseleiden valmisteyhteenveto. Emtrisitabiini kovan kapselin ja oraaliliuoksen hyötyosuuden välisistä eroavuuksista johtuen oraaliliuoksena (24 ml) annostellulla 240 mg emtrisitabiinilla aikaansaatu plasmapitoisuuksien pitäisi vastata yhdellä emtrisitabiini 200 mg kovalla kapselilla aikaansaatua plasmapitoisuutta (ks. kohta 5.2).

Erityisryhmät

Iäkkäät: Turvallisuus- ja tehokkuustietoja yli 65-vuotiaista potilaista ei ole saatavissa, mutta suositellun päivittäisen annoksen muuttamisen ei pitäisi olla tarpeellista aikuisilla, ellei heillä ole viitteitä munuaisten vajaatoiminnasta.

Munuaisten vajaatoiminta: Emtrisitabiini poistuu kehosta munuaisten kautta erittymällä ja emtrisitabiinialtistus lisääntyy merkittävästi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Annosta tai annosväliä on tarpeen muuttaa kaikilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 4.4).

Seuraavassa taulukossa 1 esitetään munuaisten vajaatoiminta-asteen mukaiset Emtriva 10 mg/ml oraaliliuoksen vuorokausiannokset. Näiden annosten turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu kliinisesti. Siitä syystä kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita voidaan hoitaa myös Emtriva 200 mg kovilla kapseleilla muutetuin annosvälein. Ks. Emtriva 200 mg kovien kapseleiden valmisteyhteenveto.

Taulukko 1: Kreatiniinipuhdistuman mukaisesti muutetut Emtriva 10 mg/ml oraaliliuoksen vuorokausiannokset

	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)		
	≥ 30	15-29	< 15 (toistuvaa hemodialyysiä vaativa, toimimaton munuainen)*
Emtriva 10 mg/ml oraaliliuoksen annossuositus 24 tunnin välein	240 mg (24 ml)	80 mg (8 ml)	60 mg (6 ml)

* Edellyttäen, että 3 tunnin hemodialyysi annetaan kolmasti viikossa alkaen vähintään 12 tuntia viimeisen emtrisitabiiniannoksen jälkeen.

Muun tyyppisillä dialyysihoidoilla kuten ambulatorisella peritoneaalidialyysillä hoidettuja loppuvaiheen munuaissairautta (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sairastavia potilaita ei ole tutkittu eikä annostussuosituksia voida tehdä.

Maksan vajaatoiminta: Tietoja, joiden perusteella voitaisiin tehdä annossuosituksia maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ei ole saatavilla. Emtrisitabiinin minimaalisen metabolian ja sen munuaisten kautta poistumisen perusteella on kuitenkin epätodennäköistä, että annoksen muutos olisi tarpeellinen maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Jos Emtriva-valmisteen käyttö lopetetaan potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja hepatiitti B -virus- (HBV-) infektiota, näitä potilaita tulee seurata tarkoin hepatiitin pahenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat: Emtriva 10 mg/ml oraaliliuoksen suositeltu annostus on 6 mg/kg korkeintaan 240 mg (24 ml) kerran vuorokaudessa.

Vähintään 33 kg painavat ja vähintään 4 kuukauden ikäiset lapset voivat ottaa joko yhden 200 mg kovan kapselin vuorokaudessa tai he voivat ottaa emtrisitabiinin oraaliliuoksena korkeintaan 240 mg kerran vuorokaudessa.

Alle 4 kuukauden ikäisistä pikkulapsista ei ole lainkaan emtrisitabiinin tehoa koskevia tietoja ja vain hyvin vähän emtrisitabiinin turvallisuutta koskevia tietoja. Siksi Emtriva-valmistetta ei suositella annettavaksi alle 4 kuukauden ikäisille (tietoa farmakokinetiikasta tässä ikäryhmässä, ks. kohta 5.2).

Tietoja, joiden perusteella voitaisiin tehdä annossuositus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville lapsipotilaille, ei ole saatavilla.

Antotapa

Emtriva 10 mg/ml oraaliliuos tulee ottaa kerran vuorokaudessa suun kautta ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Mukana seuraa lääkemitta (ks. kohta 6.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Emtrisitabiinia ei suositella ainoaksi lääkkeeksi HIV-infektion hoidossa. Sitä täytyy käyttää yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Ks. myös yhdistelmähoidon muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

Emtriva-valmistetta ei pidä käyttää muiden emtrisitabiinia sisältävien lääkevalmisteiden tai lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Opportunisti-infektiot

Koska emtrisitabiinia tai jotakin muuta antiretroviraalista hoitoa saavilla potilailla saattaa edelleen esiintyä opportunisti-infektioita ja muita HIV-infektioon liittyviä komplikaatioita, tällaisten potilaiden on oltava HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin tarkassa kliinisessä seurannassa.

HIV:n tarttuminen

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoitoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Munuaisten toiminta

Emtrisitabiini poistuu pääasiassa munuaisten kautta glomerulussuodatuksen ja aktiivisen tubulaarisen erityksen avulla. Emtrisitabiinialtistus saattaa olla huomattavasti lisääntynyt potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) ja jotka saavat 200 mg emtrisitabiinia vuorokaudessa kovina kapseleina tai 240 mg oraaliliuoksena. Siitä syystä joko annosvälin muuttaminen (kun käytetään Emtriva 200 mg kovia kapseleita) tai emtrisitabiinin vuorokausiannoksen pienentäminen (kun käytetään Emtriva 10 mg/ml oraaliliuosta) on tarpeen kaikilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min. Kohdassa 4.2 mainittuihin annosvälin muuttamista koskeviin suosituksiin liittyvät turvallisuus ja teho perustuvat kerta-annoksen farmakokineettisiin tietoihin ja mallinnukseen, eikä niitä ole tutkittu kliinisesti. Siitä syystä kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin potilailla, joilla emtrisitabiinin annosta on pienennetty (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Varovaisuutta tulee noudattaa annosteltaessa emtrisitabiinia samanaikaisesti aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta erittyvien lääkevalmisteiden kanssa koska näiden samanaikainen annostelu saattaa nostaa joko seerumin emtrisitabiinipitoisuuksia tai samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen pitoisuuksia näiden kilpaillessa samasta poistumisreitistä (ks. kohta 4.5).

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Maksan toiminta

Potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö, kuten krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aikana, ja heitä tulee seurata tavanomaisen käytännön mukaisesti. Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittatapahtumien riski on suurempi CART-hoitoa saaneilla kroonista hepatiitti B- tai C -infektiota sairastavilla potilailla. Mikäli potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiittiin B tai C, ks. myös näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Jos saadaan näyttöä maksasairauden pahenemisesta näillä potilailla, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

Potilaat, joilla on samanaikainen HBV-infektio

Emtrisitabiini on *in vitro* aktiivinen HBV:tä vastaan. Emtrisitabiinin tehosta ja turvallisuudesta (200 mg kovana kapselina kerran vuorokaudessa) potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio, on kuitenkin rajallisesti tietoa. Emtrisitabiinin käyttö potilailla, joilla on krooninen HBV-infektio, aiheuttaa samanlaisen mutaatiomallin YMDD-kuviossa kuin on todettu lamivudiinihoidon yhteydessä. YMDD-mutaatio aiheuttaa resistenssiä sekä emtrisitabiinille että lamivudiinille.

Potilaita, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio, tulee seurata tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriokokein useamman kuukauden ajan emtrisitabiinihoidon päätyttyä hepatiitin pahenemisen varalta. Tällaista pahenemista on todettu emtrisitabiinihoidon päättymisen jälkeen potilailla, joilla on HBV-infektio mutta ei samanaikaista HIV-infektiota. Nämä pahenemiset on ensisijaisesti todettu kohonneiden S-ALAT-arvojen sekä HBV DNA:n uudelleen muodostumisen perusteella. Joillakin näistä potilaista HBV:n reaktivaatioon liittyi vakavampi maksasairaus, mukaan lukien dekompensointi ja maksan vajaatoiminta. Ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin määrittää, muuttaako emtrisitabiinihoidon aloittaminen uudelleen hoidon jälkeisen hepatiitin pahenemisen kulkua. Hoidon lopettamista ei suositella, jos potilaalla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, sillä hepatiitin pahenemiset hoidon jälkeen voivat johtaa maksan vajaatoimintaan.

Mitokondrioiden toimintahäiriö *in utero* –altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimminkin käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapsen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

CART-hoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen CART-hoidon yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille katsotaan olleen useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, suuri painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Emtriva oraaliliuos sisältää paraoranssia (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita, metyyli parahydroksibentsoattia (E218) ja propyyli parahydroksibentsoattia (E216), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä). Tämä lääkevalmiste sisältää 36 mg natriumia per 24 ml, joka vastaa 1,8 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Iäkkäät

Emtriva-valmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita Emtriva-valmisteella.

Pediatriiset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui HIV-infektoituneita pediatria potilaita, esiintyi aikuisten kokemien haittavaikutusten lisäksi useammin anemiaa ja ihon värimuutoksia (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

In vitro emtrisitabiini ei estänyt minkään seuraavan ihmisen CYP450-isoentsyymin välittämää metaboliaa: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4. Emtrisitabiini ei estänyt glukuronidaatiosta vastaavan entsyymin metaboliaa. Näiden *in vitro* -kokeiden tuloksiin ja emtrisitabiinin tunnettuihin poistumisreitteihin perustuen CYP450-välitteisten yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni emtrisitabiinin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole todettu annosteltaessa emtrisitabiinia yhdessä indinaviirin, tsidovudiinin, stavudiinin, famsikloviirin tai tenofoviirisoprosiilifumaraatin kanssa.

Emtrisitabiini erittyy pääasiassa glomerulussuodoksen ja aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta. Famsikloviiriä ja tenofoviirisoprosiilifumaraattia lukuun ottamatta emtrisitabiinin samanaikaista annostelua munuaisten kautta erittyvien lääkevalmisteiden tai muiden munuaisten toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu. Emtrisitabiinin samanaikainen annostelu aktiivisen tubulaarisen erittymisen kautta erittyvien lääkevalmisteiden kanssa saattaa nostaa joko seerumin emtrisitabiinipitoisuuksia tai samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen pitoisuuksia näiden kilpaillessa samasta poistumisreitistä.

Koska sytidiini-analogien samanaikaisesta antamisesta ei vielä ole kliinisiä kokemuksia, emtrisitabiinin käyttöä yhdessä lamivudiinin kanssa HIV-infektion hoitoon ei toistaiseksi voida suositella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) emtrisitabiinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta. Emtrisitabiinin käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos hoito on tarpeen.

Imetys

Emtrisitabiinin on osoitettu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja emtrisitabiinin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Sen vuoksi Emtriva-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Pääsääntöisesti on suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet äidit missään olosuhteissa imetä lapsiaan HIV:n lapseen tarttumisen välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Tietoja emtrisitabiinin vaikutuksesta ihmisiin ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu emtrisitabiinin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille tulee kuitenkin kertoa, että huimausta on raportoitu emtrisitabiinihoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

HIV-infektoituneilla aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa useimmin esiintyneet emtrisitabiinin haittavaikutukset olivat ripuli (14,0 %), päänsärky (10,2 %), kohonnut kreatiinikinaasi (10,2 %) ja pahoinvointi (10,0 %). Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui HIV-infektoituneita pediatria-potilaita, esiintyi aikuisilla raportoitujen haittavaikutusten lisäksi useammin anemiaa (9,5 %) ja ihon värimuutoksia (31,8 %).

Emtriva-hoidon lopettamiseen saattaa liittyä hepatiitin vaikeita akuutteja pahenemisjaksoja potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisten tutkimusten tiedoista saatujen haittavaikutusten arviointi perustuu kokemuksiin kolmesta tutkimuksesta aikuisilla (n = 1 479) ja kolmesta tutkimuksesta pediatria-potilailla (n = 169). Aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa 1 039 aiemmin hoitamattomasta potilasta ja 440 aiemmin hoidettua potilasta sai emtrisitabiinia (n = 814) tai verrokkilääkevalmistetta (n = 665) 48 viikon ajan yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa.

Kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin perustuvat haittavaikutukset, joiden epäillään (ainakin oletetaan mahdollisesti) liittyvän hoitoon aikuisilla, on luettelointi seuraavassa taulukossa 2 elinjärjestelmien ja esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyys on luokiteltu hyvin yleisiin ($\geq 1/10$), yleisiin ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinaisiin ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Taulukko 2: Taulukkoyhteenvedo emtrisitabiiniin liitettyistä haittavaikutuksista perustuen kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin

Esiintyvyys	Emtrisitabiini
<i>Veri ja imukudos:</i>	
Yleiset:	neutropenia
Melko harvinaiset:	anemia ²
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	
Yleiset:	allerginen reaktio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	
Yleiset:	hypertriglyseridemia, hyperglykemia
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	
Yleiset:	unettomuus, epänormaalit unet
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleiset:	päänsärky
Yleiset:	huimaus
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	
Hyvin yleiset:	ripuli, pahoinvointi
Yleiset:	kohonnut amylaasi, mukaan lukien haiman amylaasi, kohonnut seerumin lipaasi, oksentelu, vatsakipu, dyspepsia
<i>Maksa ja sappi:</i>	
Yleiset:	kohonnut S-ASAT ja/tai kohonnut S-ALAT, hyperbilirubinemia
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Yleiset:	vesikulobulloosinen ihottuma, pustuloosinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, ihottuma, kutina, urtikaria, ihottuma ja ihon värimuutokset (lisääntynyt pigmentaatio) ^{1,2}
Melko harvinaiset:	angioedeema ³
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Hyvin yleiset:	kohonnut kreatiiniini
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Yleiset:	kipu, astenia

¹ Ks. lisätietoja kohdasta 4.8, *Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*.

² Anemia oli yleinen ja ihon värimuutokset (lisääntynyt pigmentaatio) oli hyvin yleinen kun emtrisitabiinia annettiin pediatriisille potilaille (ks. kohta 4.8, *Pediatriiset potilaat*).

³ Tätä haittavaikutusta, joka on tunnistettu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, ei ole havaittu emtrisitabiinin satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla eikä lapsilla kliinisissä HIV-tutkimuksissa. ”Melko harvinaiset” -yleisyysluokka on päätelty tilastollisesta laskelmasta, joka perustui emtrisitabiinille altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle näissä kliinisissä tutkimuksissa (n = 1563).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ihon värimuutokset (lisääntynyt pigmentaatio): Ihon värimuutokset, jotka ilmenevät hyperpigmentaationa pääasiassa kämmenissä ja/tai jalkapohjissa, olivat yleensä lieviä, asyptomaattisia ja niiden kliininen merkitys oli vähäinen. Tämä mekanismi on tuntematon.

Metaboliset parametrit: Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi CART-hoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi: Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä tai pitkälle edennyt edennyt HIV-infektio tai jotka ovat saaneet pitkäaikaista CART-hoitoa. Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Kliinisten tutkimusten tiedoista saatujen haittavaikutusten arviointi pediatriisilla potilailla perustuu kokemuksiin kolmesta tutkimuksesta pediatriisilla potilailla (n = 169), joissa aiemmin hoitamattomat (n = 123) ja aiemmin hoidetut (n = 46) HIV-infektoituneet pediatriiset potilaat, jotka olivat iältään

4 kuukaudesta 18 vuoteen, saivat emtrisitabiinia yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa.

Aikuisilla raportoitujen haittavaikutusten (ks. kohta 4.8, *Haittavaikutustaulukko*) lisäksi seuraavia haittavaikutuksia havaittiin useammin pediatriisilla potilailla: anemia oli yleinen (9,5 %) ja ihon värimuutokset (lisääntynyt pigmentaatio) oli hyvin yleinen (31,8 %) pediatriisilla potilailla.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät: Emtriva-valmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita Emtriva-valmisteella (ks. kohta 4.2).

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta: Emtrisitabiini eliminoituu munuaisten kautta erittymällä ja emtrisitabiinialtistus suureni merkittävästi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annosta tai annosväliä on tarpeen muuttaa kaikilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV/HBV-infektio: Haittavaikutusprofiili potilailla, joilla on samanaikaisesti HBV-infektio, on samankaltainen kuin HIV-potilailla, joilla ei ole HBV-infektiota. Tässä potilasryhmässä kuitenkin odotetusti esiintyi kohonneita ASAT- ja ALAT-arvoja useammin kuin HIV-potilailla yleensä.

Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen: HIV-infektiopotilailla, joilla on samanaikaisesti HBV-infektio, saattaa hoidon lopettamisen jälkeen esiintyä hepatiitin pahenemista (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Korkeintaan 1 200 mg:n emtrisitabiiniannoksen antamiseen on liittynyt edellä lueteltuja haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava myrkytyksen merkkien varalta ja tarvittaessa on aloitettava tavanomainen tukihoido.

Korkeintaan 30 % emtrisitabiiniannoksesta on poistettavissa hemodialyysillä. Ei ole tiedossa, voidaanko emtrisitabiinia poistaa peritoneaalidialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nukleosidi- ja nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien estäjät, ATC-koodi: J05AF09

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Emtrisitabiini on sytidiinin synteettinen nukleosidianalogi, joka tehoaa spesifisesti HIV-1-, HIV-2- ja hepatiitti B-virusiin.

Solun entsyymit fosforyloivat emtrisitabiinin emtrisitabiini 5'-trifosfaatiksi, joka kilpailevasti estää HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymien, jonka seurauksena DNA-ketju päättyy. Emtrisitabiini on nisäkkäiden DNA-polymeraasien α , β ja ϵ ja mitokondrioiden DNA:n polymeraasin γ heikko estäjä.

Emtrisitabiiniin ei ole todettu olevan sytotoksinen perifeerisen veren mononukleaarisoluille, todennetuille lymfosyytti- ja monosyyttimakrofaagisolulinjoille tai luuytimen kantasoluille *in vitro*. Mitokondriotoksisuutta ei ole todettu *in vitro* eikä *in vivo*.

Antiviraalinen aktiivisuus in vitro: Emtrisitabiiniin 50 % estopitoisuus (IC₅₀) HIV-1:n laboratorio- ja kliinisiä isolaatteja vastaan oli 0,0013-0,5 µmol/l. Emtrisitabiiniin yhdistelmä tutkimuksissa HIV:n käänteiskopioijaentsyymien proteaasin estäjillä, nukleosidi-, nukleotidi- ja ei-nukleosidianalogien estäjillä todettiin vaikutuksia, jotka riittivät additiivisista synergistisiin. Suurin osa näistä yhdistelmistä on tutkimatta ihmisillä.

Aktiivisuustesteissä HBV:n laboratoriokantoja vastaan emtrisitabiiniin IC₅₀ oli 0,01-0,04 µmol/l.

Resistenssi: HIV-1:n resistenssi emtrisitabiinille kehittyi kodoni 184:ssa tapahtuvien muutosten seurauksena, jolloin HIV:n käänteiskopioijaentsyymien metioniini muuntuu valiiniksi (isoleusiinivälituotetta on myös havaittu). Tätä HIV-1:n mutaatiota on todettu *in vitro* ja HIV-1-potilailla.

Emtrisitabiinille resistentit virukset olivat ristiresistenttejä lamivudiinille, mutta ne säilyttivät herkkyytensä muille nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjille (*Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*, NRTIs) (tsidovudiini, stavudiini, tenofoviiri, abakaviiri ja didanosiiini), kaikille ei-nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjille (*Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*, NNRTIs) ja kaikille proteaasin estäjille (*Protease Inhibitors*, PIs). Tsidovudiinille, didanosiinille ja NNRTI:lle resistentit virukset säilyttivät herkkyytensä emtrisitabiinille (IC₅₀ = 0,002-0,08 µmol/l).

Kliininen teho ja turvallisuus

Yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden, kuten nukleosidianalogien, ei-nukleosidianalogien ja proteaasin estäjien, kanssa emtrisitabiini on todettu tehokkaaksi HIV-infektion hoidossa aiemmin hoitamattomilla potilailla ja aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla oli saavutettu vakaa virologinen vaste. Emtrisitabiiniin käytöstä ei ole kokemuksia potilailla, joilla nykyhoito ei tehoa tai useampi hoito on epäonnistunut.

Aiemmin antiretroviraalisesti hoitamattomilla aikuisilla emtrisitabiini oli stavudiiniä merkittävästi parempi kun kumpikin lääkevalmiste oli annosteltu samanaikaisesti didanosiinin ja efavirentsin kanssa 48 viikon ajan hoidosta. Fenotyypianalyyseissä ei todettu merkittäviä muutoksia emtrisitabiiniin herkkyydessä ellei M184V/I-mutaatiota ilmennyt.

Aiemmin hoidetuilla aikuisilla, joilla oli saavutettu vakaa virologinen vaste, emtrisitabiini yhdessä NRTI:n (joko stavudiinin tai tsidovudiinin) ja proteaasin estäjän (PI:n) tai NNRTI:n kanssa osoittautui 48 viikon aikana vähintään samanveroiseksi kuin lamivudiini vasteen saaneiden potilaiden (< 400 kopiota/ml) määrän suhteen (77 % emtrisitabiini, 82 % lamivudiini). Lisäksi toisessa tutkimuksessa aiemmin hoidetut aikuiset, jotka saivat vakiintunutta proteaasin estäjään perustuvaa erittäin tehokasta antiretroviraalista hoitoa (*highly active antiretroviral therapy*, HAART), satunnaistettiin saamaan kerran vuorokaudessa emtrisitabiinia sisältävää hoitoa tai jatkamaan entistä PI-HAART-hoitoaan. 48 hoitoviikon jälkeen emtrisitabiinia sisältävää hoitoa saaneista potilaista yhtä suurella määrällä oli HIV RNA < 400 kopiota/ml (94 % emtrisitabiini vs. 92 %) ja suuremmalla määrällä oli HIV RNA < 50 kopiota/ml (95 % emtrisitabiini vs. 87 %) verrattuna potilaisiin, jotka jatkoivat PI-HAART-hoitoaan.

Pediatriset potilaat

Suurin osa yli 4 kuukauden ikäisistä lapsista saavutti täydellisen plasman HIV-1 RNA suppressionin tai säilytti suppression 48 viikkoa (89 % saavutti tason ≤ 400 kopiota/ml ja 77 % saavutti tason ≤ 50 kopiota/ml).

Emtrisitabiiniin käytöstä alle 4 kuukauden ikäisillä pikkulapsilla ei ole kliinisiä kokemuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu emtrisitabiini imeytyy nopeasti ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1-2 tunnin kuluttua annoksen jälkeen. Kahdellakymmenellä HIV-tartunnan saaneella, jotka saivat 200 mg emtrisitabiinia vuorokaudessa kovina kapseleina, emtrisitabiinin vakaan tilan huippupitoisuudet (C_{max}), alhaisimmat pitoisuudet (C_{min}) ja pitoisuuskäyrän alainen alue plasmassa 24 tunnin annosvälillä (AUC) olivat vastaavasti $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$, $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ ja $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Vakaan tilan alhaisimmat pitoisuudet plasmassa olivat noin nelinkertaiset anti-HIV-tehon *in vitro* IC_{90} -arvoihin verrattuna.

Emtriva 200 mg kovien kapseleiden sisältämän emtrisitabiinin absoluuttiseksi hyötyosuudeksi arvioitiin 93 % ja Emtriva 10 mg/ml oraaliliuoksen absoluuttiseksi hyötyosuudeksi arvioitiin 75 %.

Lapsilla suoritettussa pilottitutkimuksessa ja aikuisilla suoritettussa definitiivisessä bioekvivalenssitutkimuksessa Emtriva 10 mg/ml oraaliliuoksen hyötyosuuden osoitettiin olevan noin 80 % Emtriva 200 mg kovan kapselin hyötyosuudesta. Tämän eron syytä ei tunneta. Tästä hyötyosuuden erosta johtuen oraaliliuoksena annostellulla 240 mg emtrisitabiinilla aikaansaatu plasmapitoisuuksien pitäisi vastata yhdellä emtrisitabiini 200 mg kovalla kapselilla aikaansaatua plasmapitoisuutta. Siitä syystä vähintään 33 kg painavat lapset voivat ottaa joko yhden 200 mg kovan kapselin vuorokaudessa tai oraaliliuosta korkeintaan 240 mg (24 ml) kerran vuorokaudessa.

Emtriva 200 mg kovien kapseleiden annostelu runsasrasvaisen aterian kanssa tai Emtriva 10 mg/ml oraaliliuoksen annostelu vähärasvaisen tai runsasrasvaisen aterian kanssa ei vaikuttanut emtrisitabiinin systeemiseen altistukseen ($AUC_{0-\infty}$). Siitä syystä Emtriva 200 mg kovat kapselit ja Emtriva 10 mg/ml oraaliliuos voidaan annostella joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Emtrisitabiinin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* oli alle 4 % ja pitoisuudesta riippumaton vaihteluvälillä $0,02\text{-}200 \mu\text{g/ml}$. Plasman ja veren keskipitoisuuden suhdeluku oli noin 1,0 ja siemennesteen ja plasman keskipitoisuuden suhdeluku oli noin 4,0.

Suonensisäisen annostelun jälkeen emtrisitabiinin laskennallinen jakautumistilavuus oli $1,4 \pm 0,3 \text{ l/kg}$, mikä osoittaa, että emtrisitabiini jakautuu laajalti kehoon sekä solunsisäisiin että solunulkoisiin nestetiloihin.

Biotransformaatio

Emtrisitabiinin metaboloituminen on vähäistä. Emtrisitabiinin biotransformaatio käsittää tioliosion, josta muodostuu 3'-sulfoksididiastereomeerejä (noin 9 % annoksesta) ja konjugaation glukuronidihapon kanssa, josta muodostuu 2'-O-glukuronidi (noin 4 % annoksesta).

Emtrisitabiini ei estänyt ihmisen CYP450-isoentsyymien: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4 välittämää lääkemetaboliaa *in vitro*.

Emtrisitabiini ei myöskään estänyt glukuronidaatiosta vastaavan entsyymin uridiini-5'-difosfoglukuronyylitransferaasia.

Eliminaatio

Emtrisitabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta ja muuttumatonta lääkeainetta todetaan virtsassa (noin 86 %) ja ulosteissa (noin 14 %). Kolmetoista prosenttia emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena metaboliittina. Emtrisitabiinin systeeminen puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min ($4,03 \text{ ml/min/kg}$). Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen emtrisitabiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 10 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Emtrisitabiinin farmakokinetiikka on annosriippuvainen annosrajoissa 25-200 mg kerta- tai toistuvaisannostuksen jälkeen.

Solunsisäinen farmakokinetiikka: Eräässä kliinisessä tutkimuksessa emtrisitabiini-trifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika perifeerisen veren mononukleaarisoluiissa oli 39 tuntia. Solunsisäiset trifosfaattitasot nousivat annoksen kasvaessa, mutta vakaa tila saavutettiin 200 mg:lla ja sitä suuremmilla annoksilla.

Munuaisten vajaatoiminta aikuisilla

Farmakokinetiikka määritettiin sen jälkeen, kun emtrisitabiinia oli annettu 200 mg:n kovina kapseleina kerta-annoksena 30 tutkittavalle, joilla ei ollut HIV-infektiota, mutta joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa. Tutkittavat oli ryhmitelty lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuman mukaan (> 80 ml/min = normaali toiminta; 50-80 ml/min = lievästi heikentynyt; 30-49 ml/min = kohtalaisesti heikentynyt; < 30 ml/min = vaikeasti heikentynyt; < 15 ml/min = hemodialyysiä vaativa munuaisten toimimattomuus).

Systeeminen emtrisitabiinialtistus (keskiarvo \pm standardipoikkeama) oli $11,8 \pm 2,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ tutkittavilla, joilla munuaisten toiminta oli normaali, $19,9 \pm 1,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, $25,0 \pm 5,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja $34,0 \pm 2,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Potilailla, joilla oli hemodialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD), noin 30 % emtrisitabiiniannoksesta todettiin dialyysaatissa kolmen tunnin dialyysissä, joka oli aloitettu 1,5 tuntia emtrisitabiiniannoksen antamisen jälkeen (veren virtausnopeus 400 ml/min ja dialyysaatin virtausnopeus noin 600 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu henkilöillä, joilla ei ole HBV-infektiota, mutta joilla on eriasteista maksan vajaatoimintaa. Yleisesti ottaen emtrisitabiinin farmakokinetiikka oli HBV-infektion saaneilla henkilöillä samankaltainen kuin terveillä ja HIV-infektion saaneilla henkilöillä.

Ikä

Iäkkäistä (yli 65-vuotiaista) ei ole olemassa farmakokineettistä tietoa.

Sukupuoli

Vaikka keski- C_{\max} ja C_{\min} olivat noin 20 % korkeammat ja keski-AUC oli 16 % korkeampi naisilla kuin miehillä, tätä eroa ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Syntyperä

Syntyperästä johtuvaa kliinisesti merkittävää farmakokineettistä eroavuutta ei ole todettu.

Pediatriset potilaat

Yleisesti ottaen emtrisitabiinin farmakokinetiikka on samankaltaista pikkulapsilla, lapsilla ja nuorilla (iältään 4 kuukautta - 18 vuotta) sekä aikuisilla.

Keski-AUC 77 pikkulapsella, lapsella ja nuorella, jotka saivat 6 mg/kg emtrisitabiinia kerran vuorokaudessa oraaliliuoksena tai 200 mg emtrisitabiinia kovina kapseleina kerran vuorokaudessa, vastasi $10,0 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$:n keski-AUC:tä 20 aikuisella, jotka saivat 200 mg kovia kapseleita kerran vuorokaudessa.

Avoimessa, ei-vertailevassa tutkimuksessa saatiin farmakokineettisiä tietoja 20 vastasyntyneestä lapsesta, joiden äidit olivat HIV-infektoituneita ja jotka saivat kaksi 4 vuorokauden mittaista kuuria emtrisitabiinin oraaliliuosta ensimmäisen elinviikon ja 3 kuukauden iän välisenä aikana annoksella 3 mg/kg kerran päivässä. Tämä annos on puolet siitä annoksesta, joka on hyväksytty käytettäväksi pikkulapsille, joiden ikä on vähintään 4 kuukautta (6 mg/kg). Laskennallinen kokonaispuhdistuma elimistöstä vakaassa tilassa (CL/F) suureni iän funktiona mainitun 3 kuukauden aikana, jolloin AUC vastaavasti pieneni. Pikkulasten altistuminen emtrisitabiinille plasmapitoisuuden perusteella (AUC) 3 kuukauden ikään asti, kun annos oli 3 mg/kg emtrisitabiinia kerran päivässä, oli samaa luokkaa kuin

käytettäessä 6 mg/kg:n päivittäisiä annoksia HIV-infektoituneille aikuiselle ja lapsille, joiden ikä oli vähintään 4 kuukautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Emtrisitabiinilla tehtyjen farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hattaramakuaine
Dinatriumedetaatti
Hydrokloorihappo
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
Propyleeniglykoli
Propyyliparahydroksibentsoaatti (E216)
Natriumhydroksidi
Natriumdivetyfosfaatti, monohydraatti
Paraoransi (E110)
Puhdistettu vesi
Ksylitoli (E967)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 45 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Säilytä avattuna alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lapsiturvallisella korkilla varustettu ruskea polyeteenitereftalaatti- (PET-) pullo. Pakkauksessa on myös polypropeenista valmistettu 30 ml:n lääkemitta, jonka mitta-asteikossa on merkinnät 1,0 ml:n välein. Pullo sisältää 170 ml liuosta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Potilaita tulee neuvoa hävittämään 45 päivää avaamisen jälkeen pulloon mahdollisesti jäänyt liuos paikallisten vaatimusten mukaisesti tai palauttamaan se apteekkiin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/261/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. lokakuuta 2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. syyskuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Tämän myyntiluvan haltijan on tiedotettava Euroopan komissiolle tämän päätöksen perusteella hyväksytyyn lääkevalmisteen markkinointisuunnitelmista.

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA PAKKAUKSEN MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emtriva 200 mg kovat kapselit
emtrisitabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg emtrisitabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/261/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Emtriva [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emtriva 200 mg kovat kapselit
emtrisitabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg emtrisitabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/261/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Emtriva [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emtriva 200 mg kovat kapselit
emtrisitabiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Gilead Sciences Ireland UC

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PULLON JA PAKKAUKSEN MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emtriva 10 mg/ml oraaliliuos
emtrisitabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml sisältää 10 mg emtrisitabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää E110, E216, E218, natriumia ja propyleeniglykolia, katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

170 ml oraaliliuosta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Avaamisen jälkeen liuos tulee käyttää 45 päivän kuluessa. On suositeltavaa kirjoittaa pakkaukseen päivämäärä, jolloin valmiste on otettu pois jääkaapista.

Avattu:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Säilytä avattuna alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/261/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Emtriva [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Emtriva 200 mg kovat kapselit emtrisitabiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Emtriva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Emtriva-valmistetta
3. Miten Emtriva-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Emtriva-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Emtriva on ja mihin sitä käytetään

Emtriva on lääke ihmisen immuunikatovirusinfektion (HIV) hoitoon aikuisilla, lapsilla ja vähintään 4 kuukauden ikäisillä pikkulapsilla. Emtriva 200 mg kovat kapselit **soveltuvat vain vähintään 33 kg painaville potilaille**. Emtriva oraaliliuosta on saatavissa henkilöille, joilla on vaikeuksia niellä Emtriva kovia kapseleita.

Emtriva sisältää vaikuttavaa ainetta *emtrisitabiinia*. Tämä vaikuttava aine on HIV-infektion hoitoon käytettävä *antiretroviraalinen* lääke. Emtrisitabiini on *nukleosidikäanteiskopioijaentsyymin estäjä* (NRTI), jonka vaikutus perustuu HIV-viruksen lisääntymiselle tärkeän entsyymin (käanteiskopioijan) normaalin toiminnan estoon. Emtriva saattaa laskea veressä olevan HIV:n määrää (viruskuorma). Se saattaa myös auttaa lisäämään CD4-solujen nimellä kulkevien T-solujen määrää. Emtriva-valmistetta tulee aina käyttää yhdessä muiden HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Tämä lääke ei paranna HIV-infektiota. Emtriva-valmistetta ottaessasi voit silti saada tartuntoja tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Emtriva-valmistetta

Älä ota Emtriva-valmistetta

- **Jos olet allerginen** emtrisitabiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

→ Jos tämä koskee sinua, kerro välittömästi asiasta lääkärille.

Varoitukset ja varotoimet

- **Kerro lääkärille, jos sinulla on aikaisemmin ollut munuaissairaus** tai kokeet ovat osoittaneet ongelmia munuaisissasi. Ennen hoidon aloittamista lääkäri saattaa määrätä verikokeita arvioidakseen munuaistesi toiminnan ja neuvoa sinua ottamaan kapseleita harvemmin tai määrätä Emtriva-oraaliliuosta. Lääkäri saattaa myös määrätä verikokeita tehtäväksi hoidon aikana seuratakseen munuaistesi toimintaa.
- **Keskustele lääkärin kanssa, jos olet yli 65-vuotias.** Emtriva-valmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Jos olet yli 65-vuotias ja sinulle on määrätty Emtriva-valmistetta, lääkäri tulee seuraamaan sinua tarkoin.
- **Keskustele lääkärin kanssa jos sinulla on ollut maksasairaus, mukaan lukien hepatiitti.** Antiretroviraalista hoitoa saavilla potilailla, joilla on maksasairaus, mukaan lukien krooninen hepatiitti B- tai C-infektio, vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi. Jos sinulla on hepatiitti B-infektio, lääkäri tulee huolellisesti valitsemaan sinulle parhaiten sopivan hoidon. Jos sinulla on ollut maksasairaus tai krooninen hepatiitti B-infektio, lääkäri saattaa tehdä verikokeita seuratakseen tarkoin maksan toimintaa.
- **Kiinnitä huomiota infektioihin.** Jos sinulla on pitkälle edennyt HIV-sairaus (AIDS) ja muu infektio, sinulle saattaa kehittyä tulehduksia tai infektion oireet saattavat pahentua kun aloitat Emtriva-hoidon. Nämä voivat olla merkkejä siitä, että elimistösi parantunut immuunijärjestelmä puolustautuu infektiota vastaan. Jos toteat merkkejä tulehduksesta tai infektiosta pian sen jälkeen, kun aloitat Emtriva-hoidon, **kerro välittömästi asiasta lääkärille.**

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

- **Luustoon liittyvät häiriöt.** Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin merkkejä ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Lapset ja nuoret

Älä anna Emtriva-valmistetta alle 4 kuukauden ikäisille pikkulapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Emtriva

Sinun ei tulisi käyttää Emtriva-valmistetta, jos ennestään käytät muita emtrisitabiinia tai lamivudiinia sisältäviä lääkkeitä, joita myös käytetään HIV-infektion hoitoon, ellei lääkäri ole määrännyt toisin.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhailaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Älä lopeta lääkitystäsi ottamatta yhteyttä lääkäriin.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet ottanut Emtriva-valmistetta raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.

- **Älä imetä, jos otat Emtriva-valmistetta**, sillä tämän lääkkeen vaikuttava aine erittyy äidinmaitoon. Viruksen tiedetään voivan siirtyä lapsen äidinmaidossa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Emtriva saattaa aiheuttaa huimausta. Jos tunnet huimausta Emtriva-hoidon aikana, **älä aja** äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

3. Miten Emtriva-valmistetta otetaan

- **Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.** Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on:

- **Aikuiset: yksi 200 mg kova kapseli päivittäin ruoan kanssa tai ilman ruokaa.** Niele kova kapseli vesilasillisen kanssa.
- **Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret**, jotka painavat vähintään 33 kg ja jotka pystyvät nielemään kovia kapseleita: yksi 200 mg kova kapseli päivittäin ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Yli 4 kuukauden ikäisille pikkulapsille, lapsille ja potilaille, jotka eivät pysty nielemään kovia kapseleita sekä potilaille, joilla on munuaisongelmia, Emtriva-valmistetta on saatavissa nesteenä (oraaliliuosena). Jos sinulla on vaikeuksia niellä kapseleita, kerro siitä lääkärille.

- **Ota aina lääkäri määräämä annos** varmistaaksesi, että lääkehoitosi on tehokasta ja vähentääksesi riskiä, että hoidolle kehittyy vastustuskykyä. Älä muuta annostasi, ellei lääkäri neuvo sinua niin tekemään.
- **Jos sinulla on munuaisongelmia**, lääkäri saattaa neuvoa sinua ottamaan Emtriva-valmistetta harvemmin.
- **Lääkäri tulee määräämään Emtriva-valmistetta yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.** Ole hyvä ja tarkista muiden antiretroviraalisten lääkkeiden pakkausselosteista, kuinka nämä lääkkeet tulee ottaa.

Jos otat enemmän Emtriva-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta Emtriva kovaa kapselia, ota yhteys lääkäriin tai lähimpään ensiapuasemaan. Pidä pakkausta mukanas, jotta sinun on helpompi kuvailla mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Emtriva-valmistetta

On tärkeää, ettet unohda yhtäkään Emtriva-annosta.

Jos unohtat yhden Emtriva-annoksen ja muistat sen alle 12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, ota se niin pian kuin mahdollista ja sitä seuraava annos taas määrättyyn aikaan.

Mikäli on jo melkein aika (alle 12 tuntia) ottaa seuraava annos, älä ota unohtettua annosta. Odota ja ota seuraava annos määrättyyn aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kovan kapselin.

Jos oksennat

Jos Emtriva-valmisteen otosta on kulunut alle tunti, ota toinen kapseli. Sinun ei tarvitse ottaa toista kapselia, mikäli oksentaminen tapahtui enemmän kuin tunnin kuluttua Emtriva-valmisteen ottamisesta.

Jos lopetat Emtriva-valmisteen oton

- **Älä lopeta Emtriva-valmisteen ottoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.** Emtriva-hoidon lopettaminen saattaa johtaa lääkärin suosittaman HIV-hoidon tehon alenemiseen. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lopetat etenkin, jos koet haittavaikutuksia tai jos sinulla on jokin muu sairaus. Ota yhteys lääkäriin ennen kuin aloitat uudelleen Emtriva-kapselien oton.
- **Jos sinulla on sekä HIV-infektio että hepatiitti B-infektio,** on erityisen tärkeää, ettet lopeta Emtriva-hoitoa keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Joillakin potilailla verikokeet tai oireet ovat viitanneet hepatiitin pahentumiseen Emtriva-hoidon lopettamisen jälkeen. Sinulta joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita useita kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, hoidon lopettamista ei suositella, sillä se voi joillakin näistä potilaista johtaa hepatiitin pahentumiseen.

Kerro lääkärille välittömästi uusista tai epätavallisista oireista, joita toteat hoidon päättymisen jälkeen, etenkin oireista, jotka yhdistäisit hepatiitti B-infektioon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille seuraavista haittavaikutuksista:

Yleisimmät haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat **hyvin yleisiä** (näitä voi esiintyä vähintään 10:llä 100:sta potilaasta):

- päänsärky, ripuli, pahoinvointi
- lihaskipu ja -heikkous (veren kreatiiniinikinaasitason ollessa koholla)

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat **yleisiä** (näitä voi esiintyä enintään 10:llä 100:sta potilaasta):

- huimaus, heikkous, univaikeudet, epänormaalit unet
- oksentelu, ruoansulatusongelmat, jotka ilmenevät epämiellyttävänä olona aterioiden jälkeen, vatsakipu

- ihottuma, (mukaan lukien punaiset pilkut tai läiskät, joihin joskus liittyy rakkuloita ja ihon turvotusta), jotka saattavat olla allergisia reaktioita, kutina, ihon värimuutokset kuten läikikäs ihon tummuminen
- kipu

Kokeet voivat myös osoittaa:

- alhaisia valkosolumääriä (alhainen valkosolumäärä voi lisätä infektioherkyyttäsi)
- kohonneita veren triglyseridi- (rasvahapot), sappineste- tai sokeri-arvoja
- maksan ja haiman ongelmia

Seuraavat haittavaikutukset ovat **melko harvinaisia** (näitä voi esiintyä enintään 1:llä 100:sta potilaasta):

- anemia (alhainen punasolumäärä)
- kasvojen, huulien, kielen tai kurkun turpoaminen

Muut mahdolliset vaikutukset

Lapsilla, joille annettiin emtrisitabiinia, todettiin myös hyvin yleisesti **ihon värimuutoksia**, kuten läikikästä ihon tummumista ja yleisesti **anemiaa** (alhainen punasolumäärä). Jos punasolujen tuotanto on laskenut, saattaa lapsi tuntea väsymystä tai hengästymistä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Emtriva-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkeissa, läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän "EXP" jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Emtriva sisältää

- **Vaikuttava aine on emtrisitabiini.** Yksi Emtriva kova kapseli sisältää 200 mg emtrisitabiinia.

- **Muut aineet ovat:**

Kapselin ydin: mikrokiteinen selluloosa (E460), krospovidoni, magnesiumstearaatti (E572), povidoni (E1201)

Kapselikuori: liivate, indigotiini (E132), titaanidioksidi (E171)

Painomusteen sisältö: musta rautaoksidi (E172), sellakka (E904)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Emtriva kovilla kapseleilla on läpinäkymätön valkoinen alaosa ja läpinäkymätön vaaleansininen kansi. Jokaisen kapselin kannessa on merkintä "200 mg" ja alaosassa "GILEAD" ja [Gileadin logo] mustalla. Emtriva-valmistetta on saatavissa 30 kapselin purkeissa tai läpipainopakkauksissa.

Emtriva-valmistetta on myös saatavissa oraaliliuoksena lapsille ja vähintään 4 kuukauden ikäisille pikkulapsille, potilaille, joilla on nielemisvaikeuksia ja potilaille, joilla on munuaisongelmia. Emtriva 10 mg/ml oraaliliuosta varten on olemassa erillinen pakkausseoste.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
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

Eesti

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

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

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

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

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Emtriva 10 mg/ml oraaliliuos emtrisitabiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Emtriva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Emtriva-valmistetta
3. Miten Emtriva-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Emtriva-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Emtriva on ja mihin sitä käytetään

Emtriva on lääke ihmisen immuunikatovirusinfektion (HIV) hoitoon aikuisilla, lapsilla ja vähintään 4 kuukauden ikäisillä pikkulapsilla. Emtriva oraaliliuos sopii erityisesti henkilöille, joilla on vaikeuksia niellä Emtriva kovia kapsleita.

Emtriva sisältää vaikuttavaa ainetta *emtrisitabiinia*. Tämä vaikuttava aine on HIV-infektion hoitoon käytettävä *antiretroviraalinen* lääke. Emtrisitabiini on *nukleosidikäänteiskopioijaentsyymin estäjä* (NRTI), jonka vaikutus perustuu HIV-viruksen lisääntymiselle tärkeän entsyymin (käänteiskopioijan) normaalin toiminnan estoon. Emtriva saattaa laskea veressä olevan HIV:n määrää (viruskuorma). Se saattaa myös auttaa lisäämään CD4-solujen nimellä kulkevien T-solujen määrää. Emtriva-valmistetta tulee aina käyttää yhdessä muiden HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Tämä lääke ei paranna HIV-infektiota. Emtriva-valmistetta ottaessasi voit silti saada tartuntoja tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Emtriva-valmistetta

Älä ota Emtriva-valmistetta

- **Jos olet allerginen** emtrisitabiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

→ **Jos tämä koskee sinua, kerro välittömästi asiasta lääkärille.**

Varoitukset ja varotoimet

- **Kerro lääkärille, jos sinulla on aikaisemmin ollut munuaissairaus** tai kokeet ovat osoittaneet ongelmia munuaisissasi. Ennen hoidon aloittamista lääkäri saattaa määrätä verikokeita arvioidakseen munuaistesi toiminnan ja neuvoa sinua ottamaan pienemmän annoksen oraaliliuosta tai määrätä Emtriva kovia kapsleita. Lääkäri saattaa myös määrätä verikokeita tehtäväksi hoidon aikana seuratakseen munuaistesi toimintaa.
- **Keskustele lääkärin kanssa, jos olet yli 65-vuotias.** Emtriva-valmistetta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Jos olet yli 65-vuotias ja sinulle on määrätty Emtriva-valmistetta, lääkäri tulee seuraamaan sinua tarkoin.
- **Keskustele lääkärin kanssa jos sinulla on ollut maksasairaus, mukaan lukien hepatiitti.** Antiretroviraalista hoitoa saavilla potilailla, joilla on maksasairaus, mukaan lukien krooninen hepatiitti B- tai C-infektio, vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi. Jos sinulla on hepatiitti B-infektio, lääkäri tulee huolellisesti valitsemaan sinulle parhaiten sopivan hoidon. Jos sinulla on ollut maksasairaus tai krooninen hepatiitti B-infektio, lääkäri saattaa tehdä verikokeita seuratakseen tarkoin maksan toimintaa.
- **Kiinnitä huomiota infektioihin.** Jos sinulla on pitkälle edennyt HIV-sairaus (AIDS) ja muu infektio, sinulle saattaa kehittyä tulehduksia tai infektion oireet saattavat pahentua kun aloitat Emtriva-hoidon. Nämä voivat olla merkkejä siitä, että elimistösi parantunut immuunijärjestelmä puolustautuu infektiota vastaan. Jos toteat merkkejä tulehduksesta tai infektiosta pian sen jälkeen, kun aloitat Emtriva-hoidon, **kerro välittömästi asiasta lääkärille.**

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

- **Luustoon liittyvät häiriöt.** Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoito kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin merkkejä ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Lapset ja nuoret

Älä anna Emtriva-valmistetta alle 4 kuukauden ikäisille pikkulapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Emtriva

Sinun ei tulisi käyttää Emtriva-valmistetta, jos ennestään käytät muita emtrisitabiinia tai lamivudiinia sisältäviä lääkkeitä, joita myös käytetään HIV-infektion hoitoon, ellei lääkäri ole määrännyt toisin.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Älä lopeta lääkitystäsi ottamatta yhteyttä lääkäriin.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet ottanut Emtriva-valmistetta raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.

- **Älä imetä, jos otat Emtriva-valmistetta**, sillä tämän lääkkeen vaikuttava aine erittyy äidinmaitoon. Viruksen tiedetään voivan siirtyä lapseen äidinmaidossa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Emtriva saattaa aiheuttaa huimausta. Jos tunnet huimausta Emtriva-hoidon aikana, **älä aja** äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Emtriva oraaliliuos sisältää:

Paraoranssi (E110) voi aiheuttaa allergisia reaktioita. Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218) ja propyyli parahydroksibentsoaatti (E216) voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä). Tämä lääke sisältää 36 mg natriumia (ruokasuolan toinen aineosa) per 24 ml:n annos. Tämä vastaa 1,8 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Tämä lääke sisältää myös 480 mg propyleeniglykolia per 24 ml:n annos (suurin kerta-annos), joka vastaa 12 mg/kg/vrk:n enimmäisannosta.

3. Miten Emtriva-valmistetta otetaan

- **Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.** Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on:

- **Aikuiset:** Lääkäri neuvoo oikean määrän Emtriva oraaliliuosta, jonka sinun tulee ottaa. Emtriva oraaliliuos voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- **Pikkulapset, lapset ja 40 kg tai vähemmän painavat nuoret:** Emtriva 10 mg/ml oraaliliuoksen annos on laskettu ruumiinpainosi mukaan. Alla olevassa taulukossa on esimerkkejä ruumiinpainoista ja niitä vastaavista päivittäisistä annoksista ja oraaliliuoksen määristä:

Ruumiinpaino (kg)	Päivittäin	
	Emtrisitabiiniannos (mg)	Kuinka paljon 10 mg/ml liuosta otetaan (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

Varmista, että ymmärrät miten oikea määrä oraaliliuosta mitataan ja annetaan hoidettavan henkilön painon mukaan. Käytä pakkauksessa olevaa lääkemittaa oikean annoksen mittaamiseksi. Lääkemitassa on viivoja, jotka osoittavat kunkin millilitran liuosta.

Jos olet epävarma paljonko Emtriva-valmistetta sinun tulee ottaa, kysy lääkäriltä tai apteekista.

- **Ota aina lääkäri määräämä annos** varmistaaksesi, että lääkehoitosi on tehokasta ja vähentääksesi riskiä, että hoidolle kehittyy vastustuskykyä. Älä muuta annostasi, ellei lääkäri neuvo sinua niin tekemään.
- **Jos sinulla on munuaisongelmia**, lääkäri saattaa neuvoa sinua ottamaan Emtriva-valmistetta harvemmin.
- **Lääkäri tulee määräämään Emtriva-valmistetta yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.** Ole hyvä ja tarkista muiden antiretroviraalisten lääkkeiden pakkauselosteista, kuinka nämä lääkkeet tulee ottaa.

Emtriva-valmistetta on myös saatavissa kovina kapseleina. Nämä soveltuvat vain vähintään 33 kg painaville potilaille, jotka pystyvät nielemään kovia kapseleita. Yhdellä Emtriva 200 mg kovalla kapselilla aikaansaadut pitoisuudet veressä vastaavat 24 ml oraaliliuoksella aikaansaatuja pitoisuuksia. Jos haluat siirtyä Emtriva oraaliliuoksesta Emtriva koviin kapseleihin, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Jos otat enemmän Emtriva-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian paljon Emtriva oraaliliuosta, ota yhteys lääkäriin tai lähimpään ensiapuasemaan. Pidä oraaliliuospullo mukanas, jotta sinun on helpompi kuvailla mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Emtriva-valmistetta

On tärkeää, ettet unohda yhtäkään Emtriva-annosta.

Jos unohdat yhden Emtriva-annoksen ja muistat sen alle 12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, ota se niin pian kuin mahdollista ja sitä seuraava annos taas määrättyyn aikaan.

Mikäli on jo melkein aika (alle 12 tuntia) ottaa seuraava annos, älä ota unohdettua annosta. Odota ja ota seuraava annos määrättyyn aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos oksennat

Jos Emtriva-valmisteen otosta on kulunut alle tunti, ota toinen annos. Sinun ei tarvitse ottaa toista annosta, mikäli oksentaminen tapahtui enemmän kuin tunnin kuluttua Emtriva-valmisteen ottamisesta.

Jos lopetat Emtriva-valmisteen oton

- **Älä lopeta Emtriva-valmisteen ottoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.** Emtriva-hoidon lopettaminen saattaa johtaa lääkärin suosittaman HIV-hoidon tehon alenemiseen. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lopetat etenkin, jos koet haittavaikutuksia tai jos sinulla on jokin muu sairaus. Ota yhteys lääkäriin ennen kuin aloitat uudelleen Emtriva oraaliliuoksen oton.
- **Jos sinulla on sekä HIV-infektio että hepatiitti B-infektio**, on erityisen tärkeää, ettet lopeta Emtriva-hoitoa keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Joillakin potilailla verikokeet tai oireet ovat viitanneet hepatiitin pahentumiseen Emtriva-hoidon lopettamisen jälkeen. Sinulta joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita useita kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen.

Potilaille, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, hoidon lopettamista ei suositella, sillä se voi joillakin näistä potilaista johtaa hepatiitin pahentumiseen.

Kerro lääkärille välittömästi uusista tai epätavallisista oireista, joita toteat hoidon päättymisen jälkeen, etenkin oireista, jotka yhdistäisivät hepatiitti B-infektioon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille seuraavista haittavaikutuksista:

Yleisimmät haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat **hyvin yleisiä** (näitä voi esiintyä vähintään 10:llä 100:sta potilaasta):

- päänsärky, ripuli, pahoinvointi
- lihaskipu ja -heikkous (veren kreatiinikinaasitason ollessa koholla)

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat **yleisiä** (näitä voi esiintyä enintään 10:llä 100:sta potilaasta):

- huimaus, heikkous, univaikeudet, epänormaalit unet
- oksentelu, ruoansulatusongelmat, jotka ilmenevät epämiellyttävänä olona aterioiden jälkeen, vatsakipu
- ihottuma, (mukaan lukien punaiset pilkut tai läiskät, joihin joskus liittyy rakkuloita ja ihon turvotusta), jotka saattavat olla allergisia reaktioita, kutina, ihon värimuutokset kuten läikikäs ihon tummuminen
- kipu

Kokeet voivat myös osoittaa:

- alhaisia valkosolunmääriä (alhainen valkosolunmäärä voi lisätä infektioherkkyyttäsi)
- kohonneita veren triglyseridi- (rasvahapot), sappineste- tai sokeriarvoja
- maksan ja haiman ongelmia

Seuraavat haittavaikutukset ovat **melko harvinaisia** (näitä voi esiintyä enintään 1:llä 100:sta potilaasta):

- anemia (alhainen punasolunmäärä)
- kasvojen, huulien, kielen tai kurkun turpoaminen

Muut mahdolliset vaikutukset

Lapsilla, joille annettiin emtritsitabiinia, todettiin myös hyvin yleisesti **ihon värimuutoksia**, kuten läikikästä ihon tummumista ja yleisesti **anemiaa** (alhainen punasolunmäärä). Jos punasolujen tuotanto on laskenut, saattaa lapsi tuntea väsymystä tai hengästyneisyyttä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös

sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Emtriva-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän "EXP" jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C) avaamiseen saakka.

Säilytä pullo avattuna alle 25°C. Pullon sisältö tulee käyttää 45 päivän kuluessa avaamisesta. On suositeltavaa kirjoittaa pakkaukseen päivämäärä, jolloin valmiste on otettu pois jääkaapista.

Jos pulloon on jäänyt liuosta 45 päivän jälkeen, se on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti tai palautettava apteekkiin.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Emtriva sisältää

- **Vaikuttava aine on emtrisitabiini.** Yksi ml Emtriva oraaliliuosta sisältää 10 mg emtrisitabiinia (10 mg/ml).
- **Muut aineet ovat:** hattaramakuaine, dinatriumedetaatti, hydrokloorihappo, metyyliiparahydroksibentsoaatti (E218), propyleeniglykoli, propyyliiparahydroksibentsoaatti (E216), natriumhydroksidi, natriumdiveetyfosfaatti, monohydraatti, paraoranssi (E110), puhdistettu vesi, ksylitoli (E967).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Emtriva oraaliliuos on kirkas, oranssin tai tumman oranssin värinen liuos, jota on saatavissa 170 ml pulloissa. Mukana seuraa lääkemitta.

Emtriva-valmistetta on myös saatavissa kovina kapseleina. Nämä soveltuvat vain vähintään 33 kg painaville potilaille, jotka pystyvät nielemään kovia kapseleita. Emtriva 200 mg kovia kapseleita varten on olemassa erillinen pakkausseloste.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.