

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtriva, 200 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kõvakapsel sisaldab 200 mg emtritsitabiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Läbipaistmatu helesinise kattega kapsli keha on läbipaistmatu valge, mõõtmega 19,4 mm x 6,9 mm. Kapsli kattele on musta tindiga trükitud „200 mg“ ja kehale „GILEAD“ ning [Gilead'i logo].

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Emtriva on näidustatud kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste ravimitega inimese immuunpuudulikkuse viirus 1 (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja lastel vanuses 4 kuud ja vanemad.

See näidustus põhineb uuringutel, milles osalesid eelneva ravita patsiendid ja stabiilse viroloogilise kontrolli saavutanud ravitud patsiendid. Puudub Emtriva kasutamise kogemus patsientidel, kes ei allu kasutatavale raviskeemile või kes ei ole allunud mitmele skeemile (vt lõik 5.1).

Uue raviskeemi valimisel patsientidele, kes ei ole allunud retroviiruste vastasele raviskeemile, tuleb hoolikalt kaaluda erinevate ravimitega kaasnevate mutatsioonide teket ja konkreetse patsiendi ravitausta. Võimalusel uurida resistentsuse suhtes.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravis kogenud arst.

#### Annustamine

Emtriva 200 mg kõvakapsleid võib manustada söögi ajal või söögiaegadest sõltumatult.

*Täiskasvanud.* Emtriva soovitatav annus on üks 200 mg kõvakapsel üks kord ööpäevas, mis manustatakse suu kaudu.

Juhul kui patsient jätab ühe Emtriva annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab ta Emtriva annuse võimalikult ruttu manustama kas koos toiduga või söögiajast sõltumatult, ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Juhul kui patsient on jätnud Emtriva annuse vahele ja vahele jätmisest on möödunud rohkem kui 12 tundi ja järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu kätte jõudnud, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

Juhul kui patsient oksendab kuni 1 tund pärast Emtriva võtmist, tuleb võtta veel üks annus. Juhul kui patsient oksendab rohkem kui 1 tund pärast Emtriva võtmist, ei ole lisaannuse võtmine vajalik.

### Eripopulatsioonid

*Eakad patsiendid.* Puuduvad andmed ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta üle 65-aastastel patsientidel. Kui ei esine neerupuudulikkust, ei ole vaja täiskasvanutele soovitatavat ööpäevast annust korrigeerida.

*Neerupuudulikkus.* Emtritsitabiin eritub neerude kaudu ning neerupuudulikkusega patsientidel suureneb oluliselt emtritsitabiini kontsentratsioon veres (vt lõik 5.2). Kõigil patsientidel kreatiini kliirensiga alla 30 ml/min tuleb korrigeerida annust või manustamisintervalli (vt lõik 4.4).

Alljärgnevas tabelis 1 on toodud 200 mg kõvakapslite manustamisintervalli korrigeerimise juhised vastavalt neerupuudulikkuse raskusastmele. Manustamisintervalli (iga 72 või 96 tunni järel) korrigeerimise ohutust ja efektiivsust patsientidel kreatiini kliirensiga alla 30 ml/min ei ole kliiniliselt hinnatud. Seetõttu tuleb nende patsientide juures hoolega jälgida kliinilist ravivastust ja neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Neerupuudulikkusega patsientide raviks võib kasutada ka Emtriva 10 mg/ml suukaudset lahust, mis võimaldab manustada emtritsitabiini väiksemates ööpäevastes annustes. Palun tutvuge Emtriva 10 mg/ml suukaudse lahuse ravimi omaduste kokkuvõttega.

**Tabel 1: 200 mg kõvakapslite manustamisintervalli korrigeerimine kreatiini kliirensi suhtes**

	Kreatiini kliirens (ml/min)		
	≥ 30	15...29	< 15 (neerufunktsioon puudub, vajalik korduv hemodialüüs)*
<b>200 mg kõvakapslite soovitatav manustamisintervall</b>	Üks 200 mg kõvakapsel iga 24 tunni järel	Üks 200 mg kõvakapsel iga 72 tunni järel	Üks 200 mg kõvakapsel iga 96 tunni järel

\* Eeldab 3-tunnist hemodialüüsi kolm korda nädalas, mis algab vähemalt 12 tundi pärast emtritsitabiini viimase annuse manustamist.

Lõpp-stadiumis neeruhaigusega patsiente, kes saavad teisi dialüüsi vorme (nt ambulatoorset peritoneaaldialüüsi), ei ole uuritud ning annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

*Maksapuudulikkus.* Puuduvad andmed, mille põhjal kindlaks määrata soovitatav annus maksapuudulikkusega patsientidele. Võttes arvesse emtritsitabiini minimaalset metabolismi ja eritumist neerude kaudu, ei ole tõenäoliselt annuse korrigeerimise vajadust maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Emtriva-ravi katkestamisel samaaegse HIV ja B-hepatiidi viiruse (HBV) nakkusega patsientidel tuleb patsiente hoolega jälgida, et tuvastada võimalikke tõendeid hepatiidi ägenemisest (vt lõik 4.4).

*Lapsed.* Emtriva soovitatav annus lastele vanuses 4 kuud ja vanemad ja noorukitele vanuses kuni 18 aastat, kehakaaluga vähemalt 33 kg, kes on võimelised kõvakapsleid neelama, on üks 200 mg kõvakapsel üks kord ööpäevas, mis manustatakse suu kaudu.

Puuduvad andmed emtritsitabiini efektiivsuse kohta alla 4 kuu vanustel imikutel, emtritsitabiini ohutuse kohta selles vanuserühmas on andmeid väga piiratud hulgal. Seetõttu ei ole Emtriva kasutamine alla 4 kuu vanustel imikutel soovitatav (farmakokineetika andmeid selles vanuserühmas vt lõik 5.2).

Puuduvad andmed, mille põhjal määrata kindlaks soovitatav annus neerupuudulikkusega lastele.

### Manustamisviis

Emtriva 200 mg kõvakapsleid peab manustama üks kord ööpäevas suukaudselt söögi ajal või söögiajast sõltumatult.

Emtriva on saadaval ka 10 mg/ml suukaudse lahuse, manustamiseks imikutele ja lastele vanuses 4 kuud ja vanemad, neerupuudulikkusega patsientidele ning patsientidele, kes ei ole võimelised kõvakapsleid neelama. Palun tutvuge Emtriva 10 mg/ml suukaudse lahuse ravimi omaduste kokkuvõttega. Emtritsitabiini biosaadavuse erinevuse tõttu kõvakapsli ja suukaudse lahuse vahel peaks suukaudse lahuse manustatud 240 mg emtritsitabiini andma sama plasmakontsentratsiooni, mis ühe 200 mg emtritsitabiini kõvakapsli manustamine (vt lõik 5.2).

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Üldine

Emtritsitabiini ei soovitata kasutada HIV-infektsiooni ravimise korral monoterapiana. Seda peab kasutama kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste ravimitega. Palun tutvuge ka teiste kombineeritud raviks kasutatavate retroviiruste vastaste preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

#### Koosmanustamine teiste ravimitega

Emtriva't ei tohi võtta koos mis tahes teise ravimiga, mis sisaldab emtritsitabiini või lamivudiini.

#### Oportunistlikud infektsioonid

Emtritsitabiini või muud retroviiruste vastast ravi saavatel patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooni tüsistused. Seetõttu peavad patsiendid olema nende arstide hoolika järelevalve all, kes on kogenud HIV-infektsiooniga seotud haiguste ravi.

#### Neerufunktsioon

Emtritsitabiin eritub põhiliselt neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Emtritsitabiini kontsentratsioon veres võib märgatavalt suureneeda raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), kes saavad 200 mg emtritsitabiini ööpäevas kõvakapslite või 240 mg suukaudse lahuse kujul. Seetõttu on kõigil patsientidel kreatiniini kliirensiga alla 30 ml/min vajalik kas manustamisintervalli korrigeerimine (kasutades Emtriva 200 mg kõvakapsleid) või emtritsitabiini ööpäevase annuse vähendamine (kasutades Emtriva 10 mg/ml suukaudset lahust). Lõigus 4.2 toodud manustamisintervalli korrigeerimise juhiste ohutus ja efektiivsus põhinevad ühekordse annuse farmakokineetika andmetel ja modelleerimisel ning neid ei ole kliiniliselt hinnatud. Seetõttu tuleb pikendatud manustamisintervalliga emtritsitabiinravi saavatel patsientidel hoolega jälgida kliinilist ravivastust ja neerufunktsiooni (vt lõike 4.2 ja 5.2).

Tuleb olla ettevaatlik emtritsitabiini manustamisel koos ravimitega, mis erituvad aktiivse tubulaarsekretsiooni teel, kuna selline koosmanustamine võib konkureeriva eliminatsiooni tõttu põhjustada emtritsitabiini või samaaegselt manustatud ravimi seerumikontsentratsiooni suurenemist (vt lõik 4.5).

#### Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

#### Maksafunktsioon

Olemasoleva maksakahjustusega (sh aktiivse kroonilise hepatiidiga) patsientidel esineb retroviirusevastase kombineeritud ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kroonilise hepatiit B- või C-infektsiooniga patsientidel, kes saavad retroviiruste vastast kombineeritud ravi, on suurem oht raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate

maksakõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse viirustevastase ravi korral hepatiit B või C vastu tutvuge palun ka nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Kui on tõendeid maksahaiguse ägenemisest nendel patsientidel, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

#### Kaasuva HBV-infektsiooniga patsiendid

Emtritsitabiin on *in vitro* aktiivne HBV vastu. Siiski patsientidel, kellel esineb HIV ja kaasvalt HBV-infektsioon, on andmed emtritsitabiini (200 mg kõvakapslitena üks kord ööpäevas) efektiivsuse ja ohutuse kohta piiratud. Emtritsitabiini kasutamine kroonilise HBV-infektsiooniga patsientidel põhjustab samasuguseid mutatsioone YMDD motiivis nagu lamivudiinravi. YMDD mutatsioon osutab resistentsusele nii emtritsitabiini kui ka lamivudiini suhtes.

HIV patsientidel kaasuva HBV-infektsiooniga tuleb hoolikalt jälgida nii kliinilisi kui ka laboratoorseid näitajaid mitmeid kuid pärast emtritsitabiinravi lõpetamist, et tuvastada võimalikke tõendeid hepatiidi ägenemisest. Sellist ägenemist on täheldatud pärast emtritsitabiinravi lõpetamist HBV-infektsiooniga patsientidel ilma kaasuva HIV-infektsioonita. See on avastatud eeskätt seerumi alaniinaminotransferaasi (ALAT) tõusu järgi, lisaks HBV DNA uuesti ilmutumisele. Mõnel neist patsientidest kaasnes HBV reaktivatsiooniga tõsisem maksahaigus, sh dekompensatsioon ja maksapuudulikkus. Puuduvad küllaldased tõendid selle kohta, kas emtritsitabiinravi taasalustamine mõjutab ravi lõpetamise järgse hepatiidi ägenemise kulgu. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei ole soovitatav ravi katkestada, sest hepatiidi ravijärgsed ägenemised võivad põhjustada maksa dekompensatsiooni.

#### Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonia, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired olid mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusevastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

#### Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviiruste vastase kombineeritud ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast retroviiruste vastase kombineeritud ravi alustamist. Vastavate näidete hulka kuuluvad tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmned mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

#### Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist retroviiruste vastast kombineeritud

ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

#### Eakad patsiendid

Emtriva kasutamist ei ole uuritud üle 65 aasta vanustel patsientidel. Eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, mistõttu tuleb olla ettevaatlik eakate patsientide ravimisel Emtrivaga.

#### Lapsed

Lisaks täiskasvanutel esinenud kõrvaltoimetele esines HIV-infektsiooniga laste kliinilistes uuringutes sagedamini aneemiat ja naha värvuse muutust (vt lõik 4.8).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Emtritsitabiin ei inhibeerinud *in vitro* metabolismi, mida vahendavad järgmised inimese CYP450 isoensüümid: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4. Emtritsitabiin ei inhibeerinud glükuronisatsiooni eest vastutavat ensüümi. *In vitro* saadud katsete tulemuste ja emtritsitabiini teadaolevate eliminatsioonimehhanismide põhjal on võimalus emtritsitabiini CYP450 poolt vahendatud koostoimete tekkeks teiste ravimitega vähetõenäoline.

Emtritsitabiini manustamisel koos indinaviiri, zidovudiini, stavudiini, famtsükloviiri või tenofoviir-disoproksiilfumaraadiga ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid täheldatud.

Emtritsitabiin eritub peamiselt glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Välja arvatud famtsükloviir ja tenofoviir-disoproksiilfumaraat, ei ole uuritud emtritsitabiini koosmanustamise mõju neerude kaudu erituvate ravimitega või teiste ravimitega, mis teadaolevalt mõjutavad neerufunktsiooni. Emtritsitabiini manustamine koos ravimitega, mis erituvad aktiivse tubulaarsekretsiooni teel, võib konkureeriva eliminatsiooni tõttu tõusta kas emtritsitabiini või samaaegselt manustatava ravimi seerumikontsentratsioon.

Seniajani puudub emtritsitabiini ja tsütidiini analoogide koosmanustamise kliiniline kogemus. Seetõttu ei saa käesoleval ajal soovitada emtritsitabiini kasutamist kombinatsioonis lamivudiiniga HIV-infektsiooni raviks.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et emtritsitabiin ei põhjusta väärenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Emtritsitabiini kasutamist raseduse ajal võib kaaluda kui see on vajalik.

#### Imetamine

On ilmnunud, et emtritsitabiin eritub rinnapiima. Andmed emtritsitabiini toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud. Seetõttu ei tohi Emtrivat kasutada rinnaga toitmise ajal.

Vältimaks HIV-i ülekandumist lapsele soovitatakse, et HIV-iga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

#### Fertiilsus

Emtritsitabiini toime kohta inimestele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita emtritsitabiini kahjulikku toimet fertiilsusele.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiente tuleb teavitada sellest, et ravi ajal emtritsitabiiniga võib tekkida pearinglus.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

HIV-infektsiooniga täiskasvanute kliinilistes uuringutes olid emtritsitabiini kõige sagedamad kõrvaltoimed kõhulahtisus (14,0%), peavalu (10,2%), kreatiinkinaasi taseme tõus (10,2%) ja iiveldus (10,0%). Lisaks täiskasvanutel teatatud kõrvaltoimetele esines HIV-infektsiooniga laste kliinilistes uuringutes sagedamini aneemiat (9,5%) ja naha värvuse muutust (31,8%).

Emtriva-ravi katkestamisega samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsientidel võib kaasneda hepatiidi raske ägenemine (vt lõik 4.4).

##### Kõrvaltoimete koondtabel

Kõrvaltoimete hindamine kliiniliste uuringute andmete põhjal põhineb kolmel täiskasvanutel teostatud (n = 1479) ja kolmel lastel teostatud (n = 169) kliinilise uuringu kogemustel. Täiskasvanutel teostatud uuringutes said 1039 eelneva ravita ja 440 ravitud patsienti emtritsitabiini (n = 814) või võrdlusravimit (n = 665) 48 nädala jooksul kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste ravimitega.

Alljärgnevalt on tabelis 2 organsüsteemide ja esinemissageduse järgi toodud kõrvaltoimed, mille puhul on kliiniliste uuringute ja turustamisjärgsete kogemuste põhjal kahtlus (vähemalt võimalikule) seosele raviga täiskasvanutel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) või aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ).

**Tabel 2. Kliinilisel uuringul ja turustamisjärgsetel kogemustel põhinevate emtritsitabiiniga seostatavate kõrvaltoimete koondtabel**

<b>Esinemissagedus</b>	<b>Emtritsitabiin</b>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	
Sage:	neutropeenia
Aeg-ajalt:	aneemia <sup>2</sup>
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	
Sage:	allergiline reaktsioon
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	
Sage:	hüpertriglütserideemia, hüperglükeemia
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	
Sage:	unetus, ebaharilikud unenäod
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Väga sage:	peavalu
Sage:	pearinglus
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Väga sage:	kõhulahtisus, iiveldus
Sage:	amülaasi (kaasa arvatud pankrease amülaasi) sisalduse tõus, seerumi lipaasi sisalduse tõus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	
Sage:	aspartaataminotransferaasi (ASAT) ja/või ALAT aktiivsuse suurenemine seerumis, hüperbilirubineemia
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Sage:	vesivilliline lööve, mädavilliline lööve, makulopapuloosne lööve, lööve, sügelus, urtikaaria, naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon) <sup>1,2</sup>
Aeg-ajalt:	angioödeem <sup>3</sup>
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	
Väga sage:	kreatiinkinaasi tõus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Sage:	valu, asteenia

<sup>1</sup> Enama teabe saamiseks vt lõik 4.8, *Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*.

<sup>2</sup> Emtritsitabiini manustamisel lastele oli aneemia sage ja naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon) väga sage (vt lõik 4.8, *Lapsed*).

<sup>3</sup> Seda kõrvaltoimet esines turustamisjärgsel jälgimisel, kuid seda ei täheldatud emtritsitabiini kasutamisel HIV randomiseeritud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes täiskasvanutel ega lastel. Esinemissagedus (aeg-ajalt) tuletati statistilistest arvutustest, mis põhinesid neis kliinilistes uuringutes emtritsitabiini saanud patsientide koguarvul (n = 1563).

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon).* Naha värvuse muutus, mis avaldus hüperpigmentatsioonina põhiliselt peopesadel ja/või taldadel, oli üldjuhul kerge, asümptomaatiline ja vähese kliinilise tähtsusega. Selle tekkemehhanism ei ole teada.

*Metaboolsed näitajad:* Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

*Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom.* Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviiruste vastase kombineeritud ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmned mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

*Osteonekroos.* Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelarenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud retroviiruste vastast kombineeritud ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).



## Lapsed

Lastel esinenud kõrvaltoimeid on hinnatud lastel teostatud kolme kliinilise uuringu (n = 169) andmete põhjal, milles eelneva ravita (n = 123) ja ravitud (n = 46) HIV-infektsiooniga lapsed vanuses 4 kuud kuni 18 aastat said emtritsitabiini kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste toimeainetega.

Lisaks täiskasvanutel teatatud kõrvaltoimetele (vt lõik 4.8, *Kõrvaltoimete koondtabel*) esines lastel sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid: aneemia oli lastel sage (9,5%) ja naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon) väga sage (31,8%) kõrvaltoime.

## Teine/teised eripopulatsioon(id)

*Eakad patsiendid:* Emtriva kasutamist ei ole uuritud üle 65 aasta vanustel patsientidel. Eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, mistõttu tuleb olla ettevaatlik eakate patsientide ravimisel Emtrivaga (vt lõik 4.2).

*Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid:* Emtritsitabiin eritub neerude kaudu ning neerupuudulikkusega patsientidel suureneb oluliselt emtritsitabiini kontsentratsioon veres. Kõigil patsientidel kreatiniini kliirensiga alla 30 ml/min tuleb korrigeerida annust või manustamisintervalli (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

*Kaasuva HIV-/HBV-infektsiooniga patsiendid.* Kaasuva HBV-infektsiooniga patsientidel on kõrvaltoimed sarnased HIV-infektsiooniga patsientidele, kellel ei esine kaasuvat HBV-infektsiooni. Samas, oodatult esines kaasuva HBV-infektsiooniga patsientidel ASAT ja ALAT tõusu sagedamini kui HIV-infektsiooniga patsientide populatsioonis.

*Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist.* HIV-infektsiooniga patsientidel, kellel on samaaegselt HBV-infektsioon, võib pärast ravi katkestamist hepatiit ägeneda (vt lõik 4.4).

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (V lisa) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kuni 1200 mg emtritsitabiini manustamist on seostatud ülalloetletud kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8).

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude suhtes ning vajadusel rakendada üldtoetavat ravi.

Hemodialüüsi teel on eemaldatav kuni 30% emtritsitabiini annusest. Ei ole teada, kas emtritsitabiini saab eemaldada peritoneaaldialüüsi teel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Nukleosiid- ja nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AF09

#### Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Emtritsitabiin on sünteetiline tsütidiini nukleosiidanaloog, millel on selektiivne aktiivsus HIV-1 ja HIV-2 ning HBV vastu.

Emtritsitabiin fosforüleeritakse tsellulaarsete ensüümide poolt emtritsitabiin 5'-trifosfaadiks, mis konkureerivalt inhibeerib HIV-1-pöördtranskriptaasi, mille tulemuseks on DNA ahela katkemine.

Emtritsitabiin on imetajatel esineva DNA polümeraas  $\alpha$ ,  $\beta$  ja  $\epsilon$  ning mitokondriaalse DNA polümeraas  $\gamma$  nõrk inhibiitor.

Emtritsitabiin ei ole näidanud tsütotoksilist toimet perifeerse vere mononukleaarsetele rakkudele, lümfotsüütide ja monotsüütide-makrofaagide rakuliinidele või luuüdi eellasrakkudele *in vitro*. Ei ole leitud tõendeid toksilise toime kohta mitokondritele *in vitro* või *in vivo*.

*Viirusevastane toime in vitro.* Emtritsitabiini 50% inhibeeriva kontsentratsiooni ( $IC_{50}$ ) väärtus HIV-1 laboratoorsete ja kliiniliste isolaatide vastu jäi vahemikku 0,0013...0,5  $\mu\text{mol/l}$ . Uuringutes, kus emtritsitabiini kasutati kombinatsioonis proteaasi inhibiitorite (PI) ja HIV-pöördtranskriptaasi inhibeerivate nukleosiidi, nukleotiidi ja mittenukleosiidi analoogidega, täheldati aditiivseid kuni sünergistlikke toimeid. Enamik nende kombinatsioonide kasutamist inimestel ei ole uuritud.

HBV laboratoorsete tüvede vastase aktiivsuse testimisel oli emtritsitabiini  $IC_{50}$  väärtus vahemikus 0,01...0,04  $\mu\text{mol/l}$ .

*Resistentsus.* HIV-1 resistentsus emtritsitabiini suhtes tekib muutuste tõttu koodonis 184, mis põhjustab HIV-pöördtranskriptaasi metioniini muutumist valiiniks (täheldatud on ka vaheainet isoleutsiini). Sellist HIV-1 mutatsiooni täheldati *in vitro* ja HIV-1-infektsiooniga patsientidel.

Emtritsitabiini suhtes resistentsel viirustel esineb ristuv resistentsus lamivudiinile, kuid säilib tundlikkus teiste nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorite (zidovudiin, stavudiin, tenofoviir, abakaviir ja didanosiin), kõigi mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorite ja kõigi PI-de suhtes. Zidovudiini, didanosini ja mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorite suhtes resistentsel viirustel säilib tundlikkus emtritsitabiinile ( $IC_{50} = 0,002 \mu\text{mol/l} \dots 0,08 \mu\text{mol/l}$ ).

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

On tõestatud, et emtritsitabiin on efektiivne kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste toimeainetega, sh nukleosiidi analoogide, mittenukleosiidi analoogide ja PI-dega, HIV-infektsiooni ravis nii eelneva ravita kui stabiilse viroloogilise kontrolli saavutanud ravitud patsientidel. Puudub emtritsitabiini kasutamise kogemus patsientidel, kes ei allu kasutatavale raviskeemile või ei allunud mitmele skeemile.

Eelneva retroviiruste vastase ravita täiskasvanutel oli emtritsitabiin oluliselt efektiivsem stavudiinist, kui mõlemaid ravimeid manustati kombinatsioonis didanosini ja efavirensiga 48 ravinädala jooksul. Fenotüübi analüüs ei näidanud emtritsitabiini tundlikkuse olulisi muutusi, välja arvatud juhul, kui oli tekkinud M184V/I mutatsioon.

Viroloogiliselt stabiilsetel ravivastusega täiskasvanutel ei olnud emtritsitabiin kombinatsioonis nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitori (kas stavudiini või zidovudiini) ja PI või mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoriga 48 nädala jooksul ravile reageerimise (<400 koopia/ml) osas lamivudiinist vähem efektiivsem (77% emtritsitabiini ja 82% lamivudiini puhul). Lisaks sellele randomiseeriti teises uuringus eelnevalt PI-l baseeruvat kõrge aktiivsusega retroviiruste vastast ravi (*highly active antiretroviral therapy – HAART*) stabiilselt saanud täiskasvanud üks kord ööpäevas manustatavat emtritsitabiini sisaldavale raviskeemile või jätkama PI-HAARTi. Pärast 48 ravinädalat oli emtritsitabiini sisaldava raviskeemi grupis patsientidel võrdväärne HIV RNA <400 koopia/ml (94% emtritsitabiini puhul *versus* 92%) ja suuremal hulgal patsientidest HIV RNA <50 koopia/ml (95% emtritsitabiini puhul *versus* 87%) võrrelduna patsientidega, kes jätkasid PI-HAARTi kasutamist.

#### Lapsed

Üle 4 kuu vanuste imikute ning laste seas saavutas või säilitas enamus patsientidest plasma HIV-1 RNA täieliku pärssumise 48 nädala jooksul (89% saavutas  $\leq 400$  koopia/ml ja 77% saavutas  $\leq 50$  koopia/ml).

Puudub emtritsitabiini kasutamise kliiniline kogemus alla 4 kuu vanustel imikutel.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub emtritsitabiin kiiresti ja ulatuslikult, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1...2 tundi pärast manustamist. 20 HIV-infektsiooniga katseisikul, kes said 200 mg emtritsitabiini ööpäevas kõvakapslitena, olid püsikontsentratsiooni faasi emtritsitabiini maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ), minimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{min}$ ) ja plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala 24 tunni jooksul (AUC) vastavalt  $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$  ja  $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Püsikontsentratsiooni faasi minimaalne plasmakontsentratsioon saavutas taseme, mis on ligikaudu 4 korda kõrgem HIV-vastase aktiivsuse *in vitro*  $IC_{90}$  väärtustest.

Emtritsitabiini absoluutne biosaadavus Emtriva 200 mg kõvakapslitest oli hinnanguliselt 93% ja Emtriva 10 mg/ml suukaudsest lahusest hinnanguliselt 75%.

Pilootuuringus lastel ja lõplikus bioekvivalentsuse uuringus täiskasvanutel tõestati, et Emtriva 10 mg/ml suukaudse lahuse biosaadavus on ligikaudu 80% Emtriva 200 mg kõvakapslite biosaadavusest. Selle erinevuse põhjus ei ole teada. Põhjustatuna sellest biosaadavuse erinevusest peaks suukaudse lahuse manustatud 240 mg emtritsitabiini andma sarnase plasmakontsentratsiooni, mida on täheldatud ühe 200 mg emtritsitabiini kõvakapsli manustamisel. Seetõttu võivad lapsed, kes kaaluvad vähemalt 33 kg, võtta kas ühe 200 mg kõvakapsli ööpäevas või suukaudset lahust kuni maksimaalse annuseni 240 mg (24 ml) üks kord ööpäevas.

Emtriva 200 mg kõvakapslite manustamine koos rasvarikka toiduga või Emtriva 10 mg/ml suukaudse lahuse manustamine koos madala rasvasisalduse või rasvarikka toiduga ei vähendanud emtritsitabiini süsteemset kontsentratsiooni ( $AUC_{0-\infty}$ ). Seetõttu võib Emtriva 200 mg kõvakapsleid ja Emtriva 10 mg/ml suukaudset lahust manustada söögi ajal või söögiaegadest sõltumatult.

### Jaotumine

*In vitro* oli emtritsitabiini seonduvus inimese plasmavalkudega alla <4% ning ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 0,02...200  $\mu\text{g/ml}$ . Keskmine plasma/vere kontsentratsiooni suhe oli ligikaudu 1,0 ja keskmine sperma/plasma kontsentratsiooni suhe ligikaudu 4,0.

Jaotusruumala pärast emtritsitabiini veenisisest manustamist oli  $1,4 \pm 0,3 \text{ l/kg}$ , mis osutab et emtritsitabiin jaotub laialdaselt kogu organismis nii intratsellulaarsetesse kui ekstratsellulaarsetesse vedelikuruumidesse.

### Biotransformatsioon

Emtritsitabiin metaboliseerub piiratud määral. Emtritsitabiini biotransformatsioon hõlmab tiolrühma oksüdatsiooni, mille käigus moodustuvad 3'-sulfoksiid-diastereomeerid (ligikaudu 9% annusest) ja konjugatsiooni glükuroonhappega, mille käigus moodustub 2'-O-glükuroniid (ligikaudu 4% annusest).

Emtritsitabiin ei inhibeerinud *in vitro* ravimite metabolismi, mida vahendavad järgmised inimese CYP450 isoensüümid: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4.

Samuti ei inhibeerinud emtritsitabiin glükuronisatsiooni eest vastutavat ensüümi uridiin-5'-difosfoglükuronüültransferaasi.

### Eritumine

Emtritsitabiin eritub täielikult ja peamiselt neerude kaudu. Umbes 86% annusest eritub uriiniga ja umbes 14% roojaga. 13% emtritsitabiini annusest on leitud uriinis kolme metaboliidi kujul. Emtritsitabiini süsteemne kliirens oli keskmiselt 307 ml/min ( $4,03 \text{ ml/min/kg}$ ). Pärast suukaudset manustamist on emtritsitabiini eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 10 tundi.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Emtritsitabiini farmakokineetika on proportsioonis annusega vahemikus 25...200 mg pärast ühekordset või korduvat manustamist.

*Intratsellulaarne farmakokineetika.* Kliinilises uuringus oli emtritsitabiin-trifosfaadi intratsellulaarne poolväärtusaeg perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes 39 tundi. Intratsellulaarse trifosfaadi tase suurenes annuse suurendamisel, kuid saavutas püsiväärtuse 200 mg ja suuremate annuste puhul.

#### Neerupuudulikkusega täiskasvanud

Farmakokineetilisi näitajaid uuriti pärast 200 mg emtritsitabiini kõvakapslite ühekordse annuse manustamist 30 HIV-infektsioonita isikule, kellel esines erineva raskusastmega neerupuudulikkus. Isikud jaotati gruppidesse kreatiniini kliirensi algväärtuse alusel (>80 ml/min: normaalne neerufunktsioon; 50...80 ml/min: kerge neerupuudulikkus; 30...49 ml/min: mõõdukas neerupuudulikkus; <30 ml/min: raske neerupuudulikkus; <15 ml/min: neerufunktsioon puudub, vajalik hemodialüüs).

Emtritsitabiini süsteemne kontsentratsioon (keskmine ± standardhälve) suurenes väärtuselt  $11,8 \pm 2,9 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  normaalse neerufunktsiooniga isikute puhul väärtusteni  $19,9 \pm 1,1$ ;  $25,0 \pm 5,7$  ja  $34,0 \pm 2,1 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkusega patsientidel.

Hemodialüüsi saavatel lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsientidel täheldati umbes 30% emtritsitabiini annusest dialüsaadis 3-tunnise dialüüsiperioodi jooksul, mida oli alustatud 1,5 tunni jooksul pärast emtritsitabiini manustamist (verevoolu kiirus 400 ml/min ja dialüsaadi voolukiirus ligikaudu 600 ml/min).

#### Maksapuudulikkus

Emtritsitabiini farmakokineetikat ei ole uuritud erineva raskusastmega maksapuudulikkusega HBV-infektsioonita isikutel. Üldiselt oli emtritsitabiini farmakokineetika HBV-infektsiooniga patsientidel sarnane tervete isikute ja HIV-infektsiooniga patsientide omale.

#### Vanus

Farmakokineetika andmed eakate patsientide kohta (vanuses 65 aastat ja vanemad) puuduvad.

#### Sugu

Kuigi naistel olid keskmised  $C_{\text{max}}$  ja  $C_{\text{min}}$  väärtused ligikaudu 20% kõrgemad ja keskmine AUC 16% kõrgem võrrelduna meestega, ei loetud seda erinevust kliiniliselt oluliseks.

#### Etniline kuuluvus

Etnilisest kuuluvusest tingitud kliiniliselt olulist erinevust farmakokineetikas ei ole täheldatud.

#### Lapsed

Üldiselt on emtritsitabiini farmakokineetika imikutel, lastel ja noorukitel (vanuses 4 kuud kuni 18 aastat) sarnane täiskasvanutel esinevaga.

Keskmine AUC 77 imikul, lapsel ja noorukil, kes said 6 mg/kg emtritsitabiini üks kord ööpäevas suukaudse lahuseks või 200 mg emtritsitabiini kõvakapslitena üks kord ööpäevas, oli võrreldav keskmise AUC väärtusega 10,0  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  20 täiskasvanul, kes said 200 mg kõvakapsleid üks kord ööpäevas.

Avatud mittevõrdlevas uuringus koguti farmakokineetika andmeid 20 HIV-infektsiooniga ema vastsündinult, kellele tehti esimese elunädala ja kolmanda elukuu vahel suukaudse emtritsitabiinilahusega kaks 4-päevast ravikuuri annustega 3 mg/kg kord päevas. See annus on pool 4-kuustel ja vanematel imikutel heaks kiidetud annusest (6 mg/kg). Näiline üldine kliirens püsikontsentratsiooni faasis (CL/F) suurenes 3-kuuse ajavahemiku jooksul vastavalt vanusele, koos sellega vähenes vastavalt AUC. Kord päevas 3 mg/kg emtritsitabiini saavate kuni 3-kuuste imikute plasma emtritsitabiinikontsentratsioon (AUC) oli sarnane vastava näiduga päevas 6 mg/kg saavatel HIV-infektsiooniga täiskasvanutel ja 4-kuustel ning vanematel lastel.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Emtritsitabiini farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Kapsli sisu

Krospovidoon

Magneesiumstearaat (E572)

Mikrokristalne tselluloos (E460)

Povidoon (E1201)

#### Kapsli kest

Želatiin

Indigotiin (E132)

Titaandioksiid (E171)

#### Trükitindi koostis

Must raudoksiid (E172)

Šellak (E904)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

#### Pudel

4 aastat

#### Blister

3 aastat

### 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) ja polüpropüleenist lastekindla korgiga pudel, mis sisaldab 30 kõvakapslit.

Blister on valmistatud polüklorotrifluoretüleenist (PCTFE)/polüetüleenist (PE)/polüvinüülkloriidist (PVC)/alumiiniumist. Igas blisterpakendis on 30 kõvakapslit.

Pakendi suurus: 30 kõvakapslit.

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. oktoober 2003  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. september 2008

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Emtriva, 10 mg/ml suukaudne lahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Emtriva suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 10 mg emtritsitabiini.

Teadavalevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Ühes annuses (24 ml) on 36 mg metüülparahüdrosübensoati (E218), 3,6 mg propüülparahüdrosübensoati (E216), 1,2 mg päikeseloojangukollast (E110), 480 mg propüleenglükooli; annuse naatriumisaldus on 38 mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Selge lahus on oranži kuni tumeoranži värvi.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Emtriva on näidustatud kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste ravimitega HIV-1 inimese immuunpuudulikkuse viirus 1 infektsiooni raviks täiskasvanutel ja lastel vanuses 4 kuud ja vanemad.

See näidustus põhineb uuringutel, milles osalesid eelneva ravita patsiendid ja stabiilse viroloogilise kontrolli saavutanud ravitud patsiendid. Puudub Emtriva kasutamise kogemus patsientidel, kes ei allu kasutatavale raviskeemile või kes ei ole allunud mitmele skeemile (vt lõik 5.1).

Uue raviskeemi valimisel patsientidele, kes ei ole allunud retroviiruste vastasele raviskeemile, tuleb hoolikalt kaaluda erinevate ravimitega kaasnevate mutatsioonide teket ja konkreetse patsiendi ravitausta. Võimalusel uurida resistentsuse suhtes.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravis kogenud arst.

#### Annustamine

Emtriva 10 mg/ml suukaudset lahust võib manustada söögi ajal või söögiaegadest sõltumatult. Ravimiga on kaasas mõõtekork (vt lõik 6.5).

*Täiskasvanud.* Emtriva 10 mg/ml suukaudse lahuse soovitatav annus on 240 mg (24 ml) üks kord ööpäevas.

Juhul kui patsient jätab ühe Emtriva annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab ta Emtriva annuse võimalikult ruttu manustama kas koos toiduga või söögiajast sõltumatult, ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Juhul kui patsient on jätnud Emtriva annuse vahele ja vahele jätmisest on möödunud rohkem kui 12 tundi ja järgmise

annuse võtmise aeg on juba peaaegu kätte jõudnud, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

Juhul kui patsient oksendab kuni 1 tund pärast Emtriva võtmist, tuleb võtta veel üks annus. Juhul kui patsient oksendab rohkem kui 1 tund pärast Emtriva võtmist, ei ole lisaannuse võtmine vajalik.

Emtriva 200 mg kõvakapslid on saadaval täiskasvanutele, noorukitele ja lastele, kes kaaluvad vähemalt 33 kg ja kes on võimelised kõvakapsleid neelama. Palun tutvuge Emtriva 200 mg kõvakapslite ravimi omaduste kokkuvõttega. Emtritsitabiini biosaadavuse erinevuse tõttu kõvakapsli ja suukaudse lahuse vahel peaks suukaudse lahuse manustatud 240 mg emtritsitabiini (24 ml) andma sama plasmakontsentratsiooni, mis ühe 200 mg emtritsitabiini kõvakapsli manustamine (vt lõik 5.2).

#### Eripopulatsioonid

*Eakad patsiendid.* Puuduvad andmed ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta üle 65-aastastel patsientidel. Kui ei esine neerupuudulikkust, ei ole vaja täiskasvanutele soovitatavat ööpäevast annust korrigeerida.

*Neerupuudulikkus.* Emtritsitabiin eritub neerude kaudu ning neerupuudulikkusega patsientidel suureneb oluliselt emtritsitabiini kontsentratsioon veres (vt lõik 5.2). Kõigil patsientidel kreatiini kliirensiga alla 30 ml/min tuleb korrigeerida annust või manustamisintervalli (vt lõik 4.4).

Alljärgnevas tabelis 1 on toodud Emtriva 10 mg/ml suukaudse lahuse ööpäevased annused vastavalt neerupuudulikkuse raskusastmele. Nende annuste ohutust ja efektiivsust ei ole kliiniliselt hinnatud. Seetõttu tuleb nende patsientide juures hoolega jälgida kliinilist ravivastust ja neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Neerupuudulikkusega patsientide raviks võib kasutada ka Emtriva 200 mg kõvakapsleid modifitseeritud manustamisintervalliga. Palun tutvuge Emtriva 200 mg kõvakapslite ravimi omaduste kokkuvõttega.

**Tabel 1: Emtriva 10 mg/ml suukaudse lahuse ööpäevaste annuste korrigeerimine kreatiini kliirensi suhtes**

	Kreatiini kliirens (ml/min)		
	≥ 30	15...29	<15 (neerufunktsioon puudub, vajalik korduv hemodialüüs)*
<b>Emtriva 10 mg/ml suukaudse lahuse soovitatav annus iga 24 tunni järel</b>	240 mg (24 ml)	80 mg (8 ml)	60 mg (6 ml)

\* Eeldab 3-tunnist hemodialüüsi kolm korda nädalas, mis algab vähemalt 12 tundi pärast emtritsitabiini viimase annuse manustamist.

Lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsiente, kes saavad teisi dialüüsi vorme (nt ambulatoorset peritoneaaldialüüsi), ei ole uuritud ning annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

*Maksapuudulikkus.* Puuduvad andmed, mille põhjal kindlaks määrata soovitatav annus maksapuudulikkusega patsientidele. Võttes arvesse emtritsitabiini minimaalset metabolismi ja eritumist neerude kaudu, ei ole tõenäoliselt annuse korrigeerimise vajadust maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Emtriva-ravi katkestamisel samaaegse HIV ja B-hepatiidi viirus HBV nakkusega patsientidel tuleb patsiente hoolega jälgida, et tuvastada võimalikke tõendeid hepatiidi ägenemisest (vt lõik 4.4).

*Lapsed.* Emtriva 10 mg/ml suukaudse lahuse soovitatav annus on 6 mg/kg kuni maksimaalselt 240 mg (24 ml) üks kord ööpäevas.



Lapsed vanuses 4 kuud ja vanemad, kes kaaluvad vähemalt 33 kg, võivad võtta ühe 200 mg kõvakapsli ööpäevas või emtritsitabiini suukaudse lahuse kuni maksimaalselt 240 mg üks kord ööpäevas.

Puuduvad andmed emtritsitabiini efektiivsuse kohta alla 4 kuu vanustel imikutel, emtritsitabiini ohutuse kohta selles vanuserühmas on andmeid väga piiratud hulgal. Seetõttu ei ole Emtriva kasutamine alla 4 kuu vanustel imikutel soovitatav (farmakokineetika andmeid selles vanuserühmas vt lõik 5.2).

Puuduvad andmed, mille põhjal määrata kindlaks soovitatav annus neerupuudulikkusega lastele.

#### Manustamisviis

Emtriva 10 mg/ml suukaudset lahust peab manustama üks kord ööpäevas suukaudselt söögi ajal või söögiajast sõltumatult. Ravimiga on kaasas mõõtekork (vt lõik 6.5).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Üldine

Emtritsitabiini ei soovitata kasutada HIV-infektsiooni ravimise korral monoteraapiana. Seda peab kasutama kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste ravimitega. Palun tutvuge ka teiste kombineeritud raviks kasutatavate retroviiruste vastaste preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

#### Koosmanustamine teiste ravimitega

Emtriva't ei tohi võtta koos mis tahes teise ravimiga, mis sisaldab emtritsitabiini või lamivudiini.

#### Oportunistlikud infektsioonid

Emtritsitabiini või muud retroviiruste vastast ravi saavatel patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooni tüsistused. Seetõttu peavad patsiendid olema nende arstide hoolika järelvalve all, kes on kogenud HIV-infektsiooniga seotud haiguste ravi.

#### Neerufunktsioon

Emtritsitabiin eritub põhiliselt neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Emtritsitabiini kontsentratsioon veres võib märgatavalt suurenda raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiini kliirens < 30 ml/min), kes saavad 200 mg emtritsitabiini ööpäevas kõvakapslite või 240 mg suukaudse lahuse kujul. Seetõttu on kõigil patsientidel kreatiini kliirensiga alla 30 ml/min vajalik kas manustamisintervalli korrigeerimine (kasutades Emtriva 200 mg kõvakapsleid) või emtritsitabiini ööpäevase annuse vähendamine (kasutades Emtriva 10 mg/ml suukaudset lahust). Lõigus 4.2 toodud vähendatud annuste ohutus ja efektiivsus põhinevad ühekordse annuse farmakokineetika andmetel ja modelleerimisel ning neid ei ole kliiniliselt hinnatud. Seetõttu tuleb vähendatud annustes emtritsitabiinravi saavatel patsientidel hoolega jälgida kliinilist ravivastust ja neerufunktsiooni (vt lõike 4.2 ja 5.2).

Tuleb olla ettevaatlik emtritsitabiini manustamisel koos ravimitega, mis erituvad aktiivse tubulaarsekretsiooni teel, kuna selline koosmanustamine võib konkureeriva eliminatsiooni tõttu põhjustada emtritsitabiini või samaaegselt manustatud ravimi seerumikontsentratsiooni suurenemist (vt lõik 4.5).

#### Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt

kliinilisele vajadusele.

### Maksafunktsioon

Olemasoleva maksakahjustusega (sh aktiivse kroonilise hepatiidiga) patsientidel esineb retroviiruste vastase kombineeritud ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kroonilise hepatiit B- või C-infektsiooniga patsientidel, kes saavad retroviiruste vastast kombineeritud ravi, on suurem oht raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksakõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse viirustevastase ravi korral hepatiit B või C vastu tutvuge palun ka nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Kui on tõendeid maksahaiguse ägenemisest nendel patsientidel, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

### Kaasuva HBV-infektsiooniga patsiendid

Emtritsitabiin on *in vitro* aktiivne HBV vastu. Siiski patsientidel, kellel esineb HIV ja kaasuvalt HBV-infektsioon, on andmed emtritsitabiini (200 mg kõvakapslitena üks kord ööpäevas) efektiivsuse ja ohutuse kohta piiratud. Emtritsitabiini kasutamine kroonilise HBV-infektsiooniga patsientidel põhjustab samasuguseid mutatsioone YMDD motiivis nagu lamivudiinravi. YMDD mutatsioon osutab resistentsusele nii emtritsitabiini kui ka lamivudiini suhtes.

HIV patsientidel kaasuva HBV-infektsiooniga tuleb hoolikalt jälgida nii kliinilisi kui ka laboratoorseid näitajaid mitmeid kuid pärast emtritsitabiinravi lõpetamist, et tuvastada võimalikke tõendeid hepatiidi ägenemisest. Sellist ägenemist on täheldatud pärast emtritsitabiinravi lõpetamist HBV-infektsiooniga patsientidel ilma kaasuva HIV-infektsioonita. See on avastatud eeskätt seerumi alaniinaminotransferaasi (ALAT) tõusu järgi, lisaks HBV DNA uuesti ilmutumisele. Mõnel neist patsientidest kaasnes HBV reaktivatsiooniga tõsisem maksahaigus, sh dekompensatsioon ja maksapuudulikkus. Puuduvad küllaldased tõendid selle kohta, kas emtritsitabiinravi taasalustamine mõjutab ravi lõpetamise järgse hepatiidi ägenemise kulgu. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei ole soovitatav ravi katkestada, sest hepatiidi ravijärgsed ägenemised võivad põhjustada maksa dekompensatsiooni.

### Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonია, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired olid mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusevastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

### Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviiruste vastase kombineeritud ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast retroviiruste vastase kombineeritud ravi alustamist. Vastavate näidete hulka kuuluvad tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

#### Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist retroviiruste vastast kombineeritud ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiskõrased.

Emtriva suukaudse lahuse koostisse kuuluvad päikeseloojangukollane (*sunset yellow* – E110), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone ning metüülparahüdrosübensoaat (E218) ja propüülparahüdrosübensoaat (E216), mis võivad tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi). Ravim sisaldab 38 mg naatriumi ühes annuses (24 ml), mis on võrdne 1,8%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

#### Eakad patsiendid

Emtriva kasutamist ei ole uuritud üle 65 aasta vanustel patsientidel. Eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, mistõttu tuleb olla ettevaatlik eakate patsientide ravimisel Emtrivaga.

#### Lapsed

Lisaks täiskasvanutel esinenud kõrvaltoimetele esines HIV-infektsiooniga laste kliinilistes uuringutes sagedamini aneemiat ja naha värvuse muutust (vt lõik 4.8).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Emtritsitabiin ei inhibeerinud *in vitro* metabolismi, mida vahendavad järgmised inimese CYP450 isoensüümid: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4. Emtritsitabiin ei inhibeerinud glükuronisatsiooni eest vastutavat ensüümi. *In vitro* saadud katsete tulemuste ja emtritsitabiini teadaolevate eliminatsioonimehhanismide põhjal on võimalus emtritsitabiini CYP450 poolt vahendatud koostoimete tekkeks teiste ravimitega vähetõenäoline.

Emtritsitabiini manustamisel koos indinaviiri, zidovudiini, stavudiini, famtsükloviiri või tenofoviir-disoproksiilfumaraadiga ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid täheldatud.

Emtritsitabiin eritub peamiselt glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Välja arvatud famtsükloviir ja tenofoviir-disoproksiilfumaraat, ei ole uuritud emtritsitabiini koosmanustamise mõju neerude kaudu erituvate ravimitega või teiste ravimitega, mis teadaolevalt mõjutavad neerufunktsiooni. Emtritsitabiini manustamine koos ravimitega, mis erituvad aktiivse tubulaarsekretsiooni teel, võib konkureeriva eliminatsiooni tõttu tõusta kas emtritsitabiini või samaaegselt manustatava ravimi seerumikontsentratsioon.

Seniajani puudub emtritsitabiini ja tsütidiini analoogide koosmanustamise kliiniline kogemus. Seetõttu ei saa käesoleval ajal soovitada emtritsitabiini kasutamist kombinatsioonis lamivudiiniga HIV-infektsiooni raviks.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et emtritsitabiin ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Emtritsitabiini kasutamist raseduse ajal võib kaaluda kui see on vajalik.

### Imetamine

On ilmnunud, et emtritsitabiin eritub rinnapiima. Andmed emtritsitabiini toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud. Seetõttu ei tohi Emtrivat kasutada rinnaga toitmise ajal.

Vältimaks HIV-i ülekandumist lapsele soovitatakse, et HIV-iga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

### Fertiilsus

Emtritsitabiini toime kohta inimestele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita emtritsitabiini kahjulikku toimet fertiilsusele.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiente tuleb teavitada sellest, et ravi ajal emtritsitabiiniga võib tekkida peeringlus.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

HIV-infektsiooniga täiskasvanute kliinilistes uuringutes olid emtritsitabiini kõige sagedamad kõrvaltoimed kõhulahtisus (14,0%), peavalu (10,2%), kreatiinkinaasi taseme tõus (10,2%) ja iiveldus (10,0%). Lisaks täiskasvanutel teatatud kõrvaltoimetele esines HIV-infektsiooniga laste kliinilistes uuringutes sagedamini aneemiat (9,5%) ja naha värvuse muutust (31,8%).

Emtriva-ravi katkestamisega samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsientidel võib kaasneda hepatiidi raske ägenemine (vt lõik 4.4).

### Kõrvaltoimete koondtabel

Kõrvaltoimete hindamine kliiniliste uuringute andmete põhjal põhineb kolmel täiskasvanutel teostatud (n = 1479) ja kolmel lastel teostatud (n = 169) kliinilise uuringu kogemustel. Täiskasvanutel teostatud uuringutes said 1039 eelneva ravita ja 440 ravitud patsienti emtritsitabiini (n = 814) või võrdlusravimit (n = 665) 48 nädala jooksul kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste ravimitega.

Alljärgnevalt on tabelis 2 organsüsteemide ja esinemissageduse järgi toodud kõrvaltoimed, mille puhul on kliiniliste uuringute ja turustamisjärgsete kogemuste põhjal kahtlus (vähemalt võimalikule) seosele raviga täiskasvanutel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) või aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ).

**Tabel 2. Kliinilisel uuringul ja turustamisjärgsetel kogemustel põhinevate emtritsitabiiniga seostatavate kõrvaltoimete koondtabel**

<b>Esinemissagedus</b>	<b>Emtritsitabiin</b>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	
Sage:	neutropeenia
Aeg-ajalt:	aneemia <sup>2</sup>
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	
Sage:	allergiline reaktsioon
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	
Sage:	hüpertriglütserideemia, hüperglükeemia
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	
Sage:	unetus, ebaharilikud unenäod
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Väga sage:	peavalu
Sage:	peeringlus

<b>Esinemissagedus</b>	<b>Emtritsitabiin</b>
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Väga sage:	kõhulahtisus, iiveldus
Sage:	amülaasi (kaasa arvatud pankrease amülaasi) sisalduse tõus, seerumi lipaasi sisalduse tõus, oksendamine, kõhuvalu, düspepsia
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	
Sage:	aspartaataminotransferaasi (ASAT) ja/või ALAT aktiivsuse suurenemine seerumis, hüperbilirubineemia
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Sage:	vesivilliline lööve, mädavilliline lööve, makulopapuloosne lööve, lööve, sügelus, urtikaaria, naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon) <sup>1,2</sup>
Aeg-ajalt:	angioödeem <sup>3</sup>
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	
Väga sage:	kreatiinkinaasi tõus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Sage:	valu, asteenia

<sup>1</sup> Enama teabe saamiseks vt lõik 4.8, *Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*.

<sup>2</sup> Emtritsitabiini manustamisel lastele oli aneemia sage ja naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon) väga sage (vt lõik 4.8, *Lapsed*).

<sup>3</sup> Seda kõrvaltoimet esines turustamisjärgsel jälgimisel, kuid seda ei täheldatud emtritsitabiini kasutamisel HIV randomiseeritud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes täiskasvanutel ega lastel. Esinemissagedus (aeg-ajalt) tuletati statistilistest arvutustest, mis põhinesid neis kliinilistes uuringutes emtritsitabiini saanud patsientide koguarvul (n = 1563).

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon)*. Naha värvuse muutus, mis avaldus hüperpigmentatsioonina põhiliselt peopesadel ja/või taldadel, oli üldjuhul kerge, asümptomaatiline ja vähese kliinilise tähtsusega. Selle tekkemehhanism ei ole teada.

*Metaboolsed näitajad*: Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

*Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom*. Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviiruste vastase kombineeritud ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunhepatiiti); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

*Osteonekroos*. Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud retroviiruste vastast kombineeritud ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

### Lapsed

Lastel esinenud kõrvaltoimeid on hinnatud lastel teostatud kolme kliinilise uuringu (n = 169) andmete põhjal, milles eelneva ravita (n = 123) ja ravitud (n = 46) HIV-infektsiooniga lapsed vanuses 4 kuud kuni 18 aastat said emtritsitabiini kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste toimeainetega.

Lisaks täiskasvanutel teatatud kõrvaltoimetele (vt lõik 4.8, *Kõrvaltoimete koondtabel*) esines lastel sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid: aneemia oli lastel sage (9,5%) ja naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon) väga sage (31,8%) kõrvaltoime.

### Teine/teised eripopulatsioon(id)

*Eakad patsiendid*: Emtriva kasutamist ei ole uuritud üle 65 aasta vanustel patsientidel. Eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, mistõttu tuleb olla ettevaatlik eakate patsientide ravimisel Emtrivaga (vt lõik 4.2).

*Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid*: Emtritsitabiin eritub neerude kaudu ning neerupuudulikkusega patsientidel suureneb oluliselt emtritsitabiini kontsentratsioon veres. Kõigil

patsientidel kreatiniini kliirensiga alla 30 ml/min tuleb korrigeerida annust või manustamisintervalli (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

*Kaasuva HIV-/HBV-infektsiooniga patsiendid.* Kaasuva HBV-infektsiooniga patsientidel on kõrvaltoimed sarnased HIV-infektsiooniga patsientidele, kellel ei esine kaasuvat HBV-infektsiooni. Samas, oodatult esines kaasuva HBV-infektsiooniga patsientidel ASAT ja ALAT tõusu sagedamini kui HIV-infektsiooniga patsientide populatsioonis.

*Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist.* HIV-infektsiooniga patsientidel, kellel on samaaegselt HBV-infektsioon, võib pärast ravi katkestamist hepatiit ägeneda (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (V lisa) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Kuni 1200 mg emtritsitabiini manustamist on seostatud ülalloetletud kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8).

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude suhtes ning vajadusel rakendada üldtoetavat ravi.

Hemodialüüsi teel on eemaldatav kuni 30% emtritsitabiini annusest. Ei ole teada, kas emtritsitabiini saab eemaldada peritoneaaldialüüsi teel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Nukleosiid- ja nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AF09

#### Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Emtritsitabiin on sünteetiline tsütidiini nukleosiidanaloog, millel on selektiivne aktiivsus HIV-1 ja HIV-2 ning HBV vastu.

Emtritsitabiin fosforüleeritakse tsellulaarsete ensüümide poolt emtritsitabiin 5'-trifosfaadiks, mis konkureerivalt inhibeerib HIV-1-pöördtranskriptaasi, mille tulemuseks on DNA ahela katkemine. Emtritsitabiin on imetajatel esineva DNA polümeraas  $\alpha$ ,  $\beta$  ja  $\epsilon$  ning mitokondriaalse DNA polümeraas  $\gamma$  nõrk inhibiitor.

Emtritsitabiin ei ole näidanud tsütotoksilist toimet perifeerse vere mononukleaarsetele rakkudele, lümfotsüütide ja monotsüütide-makrofaagide rakuliinidele või luuüdi eellasrakkudele *in vitro*. Ei ole leitud tõendeid toksilise toime kohta mitokondritele *in vitro* või *in vivo*.

*Viirusevastane toime in vitro.* Emtritsitabiini 50% inhibeeriva kontsentratsiooni ( $IC_{50}$ ) väärtus HIV-1 laboratoorsete ja kliiniliste isolaatide vastu jäi vahemikku 0,0013...0,5  $\mu\text{mol/l}$ . Uuringutes, kus emtritsitabiini kasutati kombinatsioonis proteaasi inhibiitorite (PI) ja HIV-pöördtranskriptaasi inhibeerivate nukleosiidi, nukleotiidi ja mittenukleosiidi analoogidega, täheldati aditiivseid kuni sünergistlikke toimeid. Enamiku nende kombinatsioonide kasutamist inimestel ei ole uuritud.

HBV laboratoorsete tüvede vastase aktiivsuse testimisel oli emtritsitabiini  $IC_{50}$  väärtus vahemikus 0,01...0,04  $\mu\text{mol/l}$ .

*Resistentsus.* HIV-1 resistentsus emtritsitabiini suhtes tekib muutuste tõttu koodonis 184, mis põhjustab HIV-pöördranskriptaasi metioniini muutumist valiiniks (tähelestatud on ka vaheainet isoleutsiini). Sellist HIV-1 mutatsiooni täheldati *in vitro* ja HIV-1-infektsiooniga patsientidel.

Emtritsitabiini suhtes resistentsel viirustel esineb ristuv resistentsus lamivudiinile, kuid säilib tundlikkus teiste nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorite (zidovudiin, stavudiin, tenofoviir, abakaviir ja didanosiin), kõigi mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorite ja kõigi PI-de suhtes. Zidovudiini, didanosiooni ja mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorite suhtes resistentsel viirustel säilib tundlikkus emtritsitabiinile ( $IC_{50} = 0,002 \mu\text{mol/l} \dots 0,08 \mu\text{mol/l}$ ).

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

On tõestatud, et emtritsitabiin on efektiivne kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste toimeainetega, sh nukleosiidi analoogide, mittenukleosiidi analoogide ja PI-dega, HIV-infektsiooni ravis nii eelneva ravita kui stabiilse viroloogilise kontrolli saavutanud ravitud patsientidel. Puudub emtritsitabiini kasutamise kogemus patsientidel, kes ei allu kasutatavale raviskeemile või ei allunud mitmele skeemile.

Eelneva retroviiruste vastase ravita täiskasvanutel oli emtritsitabiin oluliselt efektiivsem stavudiinist, kui mõlemaid ravimeid manustati kombinatsioonis didanosiooni ja efavirensiga 48 ravinädala jooksul. Fenotüübi analüüs ei näidanud emtritsitabiini tundlikkuse olulisi muutusi, välja arvatud juhul, kui oli tekkinud M184V/I mutatsioon.

Viroloogiliselt stabiilsetel ravivastusega täiskasvanutel ei olnud emtritsitabiin kombinatsioonis nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitori (kas stavudiini või zidovudiini) ja proteaasi inhibiitori (PI) või mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoriga 48 nädala jooksul ravile reageerimise (<400 koopia/ml) osas lamivudiinist vähem efektiivsem (77% emtritsitabiini ja 82% lamivudiini puhul). Lisaks sellele randomiseeriti teises uuringus eelnevalt PI-l baseeruvat kõrge aktiivsusega retroviiruste vastast ravi (*highly active antiretroviral therapy – HAART*) stabiilselt saanud täiskasvanud üks kord ööpäevas manustatavat emtritsitabiini sisaldavale raviskeemile või jätkama PI-HAARTi. Pärast 48 ravinädalat oli emtritsitabiini sisaldava raviskeemi grupis patsientidel võrdväärne HIV RNA <400 koopia/ml (94% emtritsitabiini puhul *versus* 92%) ja suuremal hulgal patsientidest HIV RNA <50 koopia/ml (95% emtritsitabiini puhul *versus* 87%) võrrelduna patsientidega, kes jätkasid PI-HAARTi kasutamist.

#### Lapsed

Üle 4 kuu vanuste imikute ning laste seas saavutas või säilitas enamus patsientidest plasma HIV-1 RNA täieliku pärssumise 48 nädala jooksul (89% saavutas  $\leq 400$  koopia/ml ja 77% saavutas  $\leq 50$  koopia/ml).

Puudub emtritsitabiini kasutamise kliiniline kogemus alla 4 kuu vanustel imikutel.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub emtritsitabiin kiiresti ja ulatuslikult, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1...2 tundi pärast manustamist. 20 HIV-infektsiooniga katseisikul, kes said 200 mg emtritsitabiini ööpäevas kõvakapslitena, olid püsikontsentratsiooni faasi emtritsitabiini maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{\max}$ ), minimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{\min}$ ) ja plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala 24 tunni jooksul (AUC) vastavalt  $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$  ja  $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Püsikontsentratsiooni faasi minimaalne plasmakontsentratsioon saavutas taseme, mis on ligikaudu 4 korda kõrgem HIV-vastase aktiivsuse *in vitro*  $IC_{90}$  väärtustest.

Emtritsitabiini absoluutne biosaadavus Emtriva 200 mg kõvakapslitest oli hinnanguliselt 93% ja Emtriva 10 mg/ml suukaudsest lahusest hinnanguliselt 75%.

Pilootuuringus lastel ja lõplikus bioekvivalentsuse uuringus täiskasvanutel tõestati, et Emtriva 10 mg/ml suukaudse lahuse biosaadavus on ligikaudu 80% Emtriva 200 mg kõvakapslite biosaadavusest. Selle erinevuse põhjus ei ole teada. Põhjustatuna sellest biosaadavuse erinevusest peaks suukaudse lahuse manustatud 240 mg emtritsitabiini andma sarnase plasmakontsentratsiooni, mida on täheldatud ühe 200 mg emtritsitabiini kõvakapsli manustamisel. Seetõttu võivad lapsed, kes kaaluvad vähemalt 33 kg, võtta kas ühe 200 mg kõvakapsli ööpäevas või suukaudset lahust kuni maksimaalse annuseni 240 mg (24 ml) üks kord ööpäevas.

Emtriva 200 mg kõvakapslite manustamine koos rasvarikka toiduga või Emtriva 10 mg/ml suukaudse lahuse manustamine koos madala rasvasisalduse või rasvarikka toiduga ei vähendanud emtritsitabiini süsteemset kontsentratsiooni ( $AUC_{0-\infty}$ ). Seetõttu võib Emtriva 200 mg kõvakapsleid ja Emtriva 10 mg/ml suukaudset lahust manustada söögi ajal või söögiaegadest sõltumatult.

#### Jaotumine

*In vitro* oli emtritsitabiini seonduvus inimese plasmavalkudega alla <4% ning ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 0,02...200 µg/ml. Keskmise plasma/vere kontsentratsiooni suhe oli ligikaudu 1,0 ja keskmine sperma/plasma kontsentratsiooni suhe ligikaudu 4,0.

Jaotusruumala pärast emtritsitabiini veenisisest manustamist oli  $1,4 \pm 0,3$  l/kg, mis osutab et emtritsitabiin jaotub laialdaselt kogu organismis nii intratsellulaarsetesse kui ekstratsellulaarsetesse vedelikuruumidesse.

#### Biotransformatsioon

Emtritsitabiin metaboliseerub piiratud määral. Emtritsitabiini biotransformatsioon hõlmab tioolrühma oksüdatsiooni, mille käigus moodustuvad 3'-sulfoksiid-diastereomeerid (ligikaudu 9% annusest) ja konjugatsiooni glükuroonhappega, mille käigus moodustub 2'-O-glükuroniid (ligikaudu 4% annusest).

Emtritsitabiin ei inhibeerinud *in vitro* ravimite metabolismi, mida vahendavad järgmised inimese CYP450 isoensüümid: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4.

Samuti ei inhibeerinud emtritsitabiin glükuronisatsiooni eest vastutavat ensüümi uridiin-5'-difosfoglükuronüültransferaasi.

#### Eritumine

Emtritsitabiin eritub täielikult ja peamiselt neerude kaudu. Umbes 86% annusest eritub uriiniga ja umbes 14% roojaga. 13% emtritsitabiini annusest on leitud uriinis kolme metaboliidi kujul. Emtritsitabiini süsteemne kliirens oli keskmiselt 307 ml/min (4,03 ml/min/kg). Pärast suukaudset manustamist on emtritsitabiini eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 10 tundi.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Emtritsitabiini farmakokineetika on proportsioonis annusega vahemikus 25...200 mg pärast ühekordset või korduvat manustamist.

*Intratsellulaarne farmakokineetika.* Kliinilises uuringus oli emtritsitabiin-trifosfaadi intratsellulaarne poolväärtusaeg perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes 39 tundi. Intratsellulaarse trifosfaadi tase suurenes annuse suurendamisel, kuid saavutas püsiväärtuse 200 mg ja suuremate annuste puhul.

#### Neerupuudulikkusega täiskasvanud

Farmakokineetilisi näitajaid uuriti pärast 200 mg emtritsitabiini kõvakapslite ühekordse annuse manustamist 30 HIV-infektsioonita isikule, kellel esines erineva raskusastmega neerupuudulikkus. Isikud jaotati gruppidesse kreatiniini kliirensi algväärtuse alusel (>80 ml/min: normaalne neerufunktsioon; 50...80 ml/min: kerge neerupuudulikkus; 30...49 ml/min: mõõdukas neerupuudulikkus; <30 ml/min: raske neerupuudulikkus; <15 ml/min: neerufunktsioon puudub, vajalik hemodialüüs).



Emtritsitabiini süsteemne kontsentratsioon (keskmine  $\pm$  standardhälve) suurenes väärtuselt  $11,8 \pm 2,9 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  normaalse neerufunktsiooniga isikute puhul väärtusteni  $19,9 \pm 1,1$ ;  $25,0 \pm 5,7$  ja  $34,0 \pm 2,1 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkusega patsientidel.

Hemodialüüsi saavatel lõpp-stadiumis neeruhaigusega patsientidel täheldati umbes 30% emtritsitabiini annusest dialüsaadis 3-tunnise dialüüsiperioodi jooksul, mida oli alustatud 1,5 tunni jooksul pärast emtritsitabiini manustamist (verevoolu kiirus 400 ml/min ja dialüsaadi voolukiirus ligikaudu 600 ml/min).

#### Maksapuudulikkus

Emtritsitabiini farmakokineetikat ei ole uuritud erineva raskusastmega maksapuudulikkusega HBV-infektsioonita isikutel. Üldiselt oli emtritsitabiini farmakokineetika HBV-infektsiooniga patsientidel sarnane tervete isikute ja HIV-infektsiooniga patsientide omale.

#### Vanus

Farmakokineetika andmed eakate patsientide kohta (vanuses 65 aastat ja vanemad) puuduvad.

#### Sugu

Kuigi naistel olid keskmised  $C_{\text{max}}$  ja  $C_{\text{min}}$  väärtused ligikaudu 20% kõrgemad ja keskmine AUC 16% kõrgem võrrelduna meestega, ei loetud seda erinevust kliiniliselt oluliseks.

#### Etniline kuuluvus

Etnilisest kuuluvusest tingitud kliiniliselt olulist erinevust farmakokineetikas ei ole täheldatud.

#### Lapsed

Üldiselt on emtritsitabiini farmakokineetika imikutel, lastel ja noorukitel (vanuses 4 kuud kuni 18 aastat) sarnane täiskasvanutel esinevaga.

Keskmine AUC 77 imikul, lapsel ja noorukil, kes said 6 mg/kg emtritsitabiini üks kord ööpäevas suukaudse lahuseks või 200 mg emtritsitabiini kõvakapslitena üks kord ööpäevas, oli võrreldav keskmise AUC väärtusega 10,0  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  20 täiskasvanul, kes said 200 mg kõvakapsleid üks kord ööpäevas.

Avatud mittevõrdlevas uuringus koguti farmakokineetika andmeid 20 HIV-infektsiooniga ema vastsündinult, kellele tehti esimese elunädala ja kolmanda elukuu vahel suukaudse emtritsitabiinilahusega kaks 4-päevast ravikuuri annustega 3 mg/kg kord päevas. See annus on pool 4-kuustel ja vanematel imikutel heaks kiidetud annusest (6 mg/kg). Näiline üldine kliirens püsikontsentratsiooni faasis (CL/F) suurenes 3-kuuse ajavahemiku jooksul vastavalt vanusele, koos sellega vähenes vastavalt AUC. Kord päevas 3 mg/kg emtritsitabiini saavate kuni 3-kuuste imikute plasma emtritsitabiinikontsentratsioon (AUC) oli sarnane vastava näiduga päevas 6 mg/kg saavatel HIV-infektsiooniga täiskasvanutel ja 4-kuustel ning vanematel lastel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Emtritsitabiini farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Suhkruvati maitselisand  
Dinaatriumedetaat  
Vesinikkloriidhape  
Metüülparahüdroksübensoaat (E218)  
Propüleenglükool  
Propüülparahüdroksübensoaat (E216)  
Naatriumhüdroksiid  
Naatriumdivesinikfosfaat  
Päikeseloojangukollane (E110)  
Puhastatud vesi  
Ksulitool (E967)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Pärast esimest avamist: 45 ööpäeva.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Pärast avamist: hoida temperatuuril kuni 25 °C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Merevaiguvärvi polüetüleentereftalaadist (PET) pudel, mis on varustatud lastekindla korgiga. Pakendis on ka 30 ml polüpropüleenist mõõtekork 1,0 ml skaalajaotusega. Pudel sisaldab 170 ml lahust.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Patsiente tuleb teavitada sellest, et 45 ööpäeva pärast avamist pudelisse alles jäänud lahus tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele või tagastada apteeki.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/03/261/003

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. oktoober 2003  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. september 2008

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

Müügiloa hoidja peab informeerima Euroopa Komisjoni käesoleva otsusega loa saanud ravimite turustusplaanidest.

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED  
PUDELI JA KARBI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Emtriva 200 mg kõvakapslid  
emtritsitabiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Kõvakapsel sisaldab 200 mg emtritsitabiini.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 kõvakapslit.

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA  
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**



**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/03/261/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Emtriva [Ainult välispakendil]

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC {number}  
SN {number}  
NN {number}

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  
**BLISTERI KARBI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Emtriva 200 mg kõvakapslid  
emtritsitabiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Kõvakapsel sisaldab 200 mg emtritsitabiini.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 kõvakapslit.

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/03/261/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Emtriva [Ainult välispakendil]

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC {number}  
SN {number}  
NN {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Emtriva 200 mg kõvakapslid  
emtritsitabiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Gilead Sciences Ireland UC

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  
**PUDELI JA KARBI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Emtriva 10 mg/ml suukaudne lahus  
emtritsitabiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

1 ml sisaldab 10 mg emtritsitabiini.

**3. ABIAINED**

Sisaldab E110, E216, E218, naatriumi ja propüleenglükooli, lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

170 ml suukaudset lahust.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Pärast avamist: lahus tuleb ära kasutada 45 ööpäeva jooksul. Pakendile on soovitatav märkida külmpapist väljavõtmise kuupäev.

Avatud:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

Pärast avamist: hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/03/261/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Emtriva [Ainult välispakendil]

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC {number}  
SN {number}  
NN {number}

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Emtriva 200 mg kõvakapslid emtritsitabiin

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Emtriva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Emtriva võtmist
3. Kuidas Emtriva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Emtriva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Emtriva ja milleks seda kasutatakse

**Emtriva on inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni ravim täiskasvanutele, lastele ja imikutele vanuses 4 kuud ja vanemad. Emtriva 200 mg kõvakapslid sobivad ainult patsientidele, kes kaaluvad vähemalt 33 kg.** Emtriva suukaudne lahus on saadaval isikutele, kellel on raskusi Emtriva kõvakapslite neelamisega.

**Emtriva sisaldab toimeainena emtritsitabiini.** See toimeaine on *retroviiruste vastane* ravim, mida kasutatakse HIV-infektsiooni raviks. Emtritsitabiin on *nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor*, mille toime seisneb sekkumises ensüümi (pöördtranskriptaas) normaalsesse töösse, mis on esmavajalik HI-viirusele enese reprodutseerimiseks. Emtriva võib vähendada HI-viiruse hulka veres. Ta võib ka aidata suurendada T-rakkude arvu, mida nimetatakse CD4-rakkudeks. Emtriva't tuleb HIV-infektsiooni raviks kasutada alati kombinatsioonis teiste ravimitega.

**See ravim ei ravi teid HIV-infektsioonist terveks.** Emtriva võtmise ajal võivad teil jätkuvalt tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused.

#### 2. Mida on vaja teada enne Emtriva võtmist

##### Emtriva't ei tohi võtta

- **kui olete emtritsitabiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.**

→ **Kui see puudutab teid, öelge seda otsekohe oma arstile.**

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- **Öelge oma arstile, kui teil on olnud neeruhaigus** või kui analüüsid on näidanud, et teil on neerudega probleeme. Enne ravi alustamist võib arst määrata teile vereanalüüsid, et teha kindlaks neerufunktsioon, ja võib soovitada teil kapsleid harvemini võtta või kirjutada välja Emtriva suukaudse lahuse. Teie arst võib neerufunktsiooni jälgimiseks lasta ka ravi ajal teie verd analüüsida.



- **Öelge oma arstile, kui olete üle 65 aasta vana.** Emtriva't ei ole uuritud üle 65-aastastel patsientidel. Kui olete üle 65 aasta vana ja teile on välja kirjutatud Emtriva't, jälgib arst teid hoolikalt.
- **Öelge oma arstile, kui teil on olnud maksahaigus, kaasa arvatud hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviiruste vastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Kui teil esineb B-hepatiidi infektsioon, valib teie arst teile parima raviskeemi. Kui teil on olnud maksahaigus või krooniline B-hepatiidi infektsioon, võib teie arst lasta teile teha vereanalüüse, selleks et hoolikalt jälgida maksafunktsiooni.
- **Olge ettevaatlik nakkushaiguste suhtes.** Kui teil on kaugelearenenud HIV-haigus (AIDS) ja veel mõni nakkus, võib teil Emtriva-ravi alustamisel tekkida põletik või nakkuse sümptomite ägenemine. Need nähud võivad näidata, et teie organismi paranenud immuunsüsteem võitleb nakkusega. Kui märkate varsti pärast ravi alustamist Emtrivaga põletiku- või nakkusenähte, **öelge seda otsekohe oma arstile.**

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

- **Luuprobleemid.** Mõnedel kombineeritud retroviirusevastast ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusevastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiseraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

## Lapsed ja noorukid

**Ärge andke Emtriva't alla 4 kuu vanustele imikutele.**

## Muud ravimid ja Emtriva

**Te ei tohiks võtta Emtriva't,** kui te juba kasutate teisi ravimeid, mis sisaldavad emtritsitabiini või lamivudiini, mida samuti kasutatakse HIV-infektsiooni ravis, välja arvatud juhul, kui teie arst on nii ette kirjutanud.

**Teatage oma arstile või apteekrile,** kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

**Ärge lõpetage ravi ilma arstiga nõu pidamata.**

## Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te olete raseduse ajal kasutanud Emtriva't, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.

**Ärge toitke last rinnaga, kui kasutate Emtriva't**, sest selles ravimis sisalduv toimeaine eritub inimese rinnapiima.

HIV-positiivsetel naistel ei soovitata last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu oma arstiga**.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Emtriva võib põhjustada peeringlust. Kui teil tekib Emtriva võtmise ajal peeringlus, **ärge juhtige autot** ega käsitsege masinaid või mehhanisme.

### **3. Kuidas Emtriva't võtta**

- **Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.** Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

**Soovitatav annus on:**

- **täiskasvanud: üks 200 mg kõvakapsel päevas söögi ajal või söögiaegadest sõltumatult.** Neelake kõvakapsel alla koos klaasi veega.
- **lapsed ja kuni 18-aastased noorukid**, kes kaaluvad vähemalt 33 kg ja kes on võimelised kõvakapsleid neelama: üks 200 mg kõvakapsel päevas söögi ajal või söögiaegadest sõltumatult.

Üle 4 kuu vanustele imikutele, lastele ja patsientidele, kes ei ole võimelised kõvakapsleid neelama, samuti patsientidele, kellel on probleeme neerudega, on Emtriva saadaval ka vedelikuna (suukaudne lahus). Öelge oma arstile, kui teil on raskusi kapslite neelamisega.

- **Võtke alati arsti poolt soovitatud annus**, et olla kindel ravimi täielikus efektiivsuses ja vähendada ravimiresistentsuse tekkimise riski. Ärge muutke annust, kui arst ei ole seda soovitanud.
- **Kui teil on probleeme neerudega**, võib arst soovitada teil võtta Emtriva't harvemini.
- **Teie arst kirjutab teile välja Emtriva koos teiste retroviiruste vastaste ravimitega.** Nende ravimite võtmise kohta lugege palun teiste retroviiruste vastaste ravimite pakendi infolehti.

### **Kui te võtate Emtriva't rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate kogemata liiga palju Emtriva kõvakapsleid, pidage nõu oma arstiga või pöörduge kõige lähemal asuvasse kiirabiosakonda nõustamiseks. Võtke karp endaga kaasa, siis on teil kergemini võimalik selgitada, mida te võtsite.

### **Kui te unustate Emtriva't võtta**

On tähtis, et te ei jäta ühtegi Emtriva annust võtmata.

**Kui Emtriva annus jääb vahele ja plaanipärasest võtmisest on möödunud vähem kui 12 tundi**, võtke see niipea kui võimalik ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel raviskeemis ettenähtud ajal.

**Juhul, kui järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu saabunud (selleni on alla 12 tunni)**, jätke vahelejäänud annus võtmata. Oodake ja võtke järgmine annus raviskeemis ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui kõvakapsel jäi eelmisel korral võtmata.

## Kui te oksendate

**Kui Emtriva võtmisest on möödunud vähem kui üks tund**, võtke veel üks kapsel. Teist kapslit ei ole vaja võtta, kui oksendasite hiljem kui tund aega pärast Emtriva võtmist.

## Kui te lõpetate Emtriva võtmise

- **Ärge lõpetage Emtriva võtmist ilma arstiga esmalt nõu pidamata.** Emtriva-ravi lõpetamine võib vähendada teile arsti poolt määratud HIV-vastase ravi tõhusust. Pidage nõu oma arstiga, enne kui lõpetate, eriti juhul, kui te tunnete mingeid kõrvaltoimeid või teil on mõni teine haigus. Pidage uuesti nõu oma arstiga, enne kui taasalustate Emtriva kapslite võtmist.
- **Kui teil on nii HIV-infektsioon kui ka B-hepatiit**, on eriti oluline mitte lõpetada Emtriva-ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata. Mõnedel patsientidel on pärast Emtriva võtmise lõpetamist ilmnenud halvad vereanalüüsinäitajad või sümptomid, mis osutavad nende hepatiidi ägenemisele. Te võite vajada vereanalüüse mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei soovitata ravi lõpetada, kuna see võib mõnedel patsientidel viia hepatiidi ägenemisele.

Teatage oma arstile otsekohe uutest või ebatavalistest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te tavaliselt seostate B-hepatiidi infektsiooniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Kui täheldate endal ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, öelge seda oma arstile.**

### Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed

Järgmised kõrvaltoimed esinevad **väga sageli** (kõrvaltoimed, mis tekivad vähemalt 10-l 100-st patsiendist):

- peavalu, kõhulahtisus, iiveldus
- lihasvalu ja -nõrkus (kui kreatiinkinaasi sisaldus veres tõuseb)

### Teised võimalikud kõrvaltoimed

Järgmised kõrvaltoimed esinevad **sageli** (kõrvaltoimed, mis tekivad kuni 10-l 100-st patsiendist):

- pearinglus, nõrkus, unehäired, ebaharilikud unenäod
- oksendamine, seedehäired, mis avalduvad söömisele järgneva ebamugavustundena, kõhuvalu
- lööbed (sealhulgas punased täpid või laigud, mõnikord koos villide ja naha tursega), mis võivad olla allergilised reaktsioonid, sügelus, naha värvuse muutused, sealhulgas naha laiguline tumenemine
- valu

*Analüüsid võivad näidata ka:*

- vähenenud vere valgeliblede arvu (vere valgeliblede arvu vähenemine võib muuta teid infektsioonidele vastuvõtlikumaks)

- suurenenud triglütseriidide (rasvhapete), sapphapete ja suhkru sisaldust veres
- maksa- ja kõhunäärmeprobleeme

Järgmised kõrvaltoimed esinevad **aeg-ajalt** (kõrvaltoimed, mis tekivad kuni 1-l 100-st patsiendist):

- aneemia (vähenenud vere punaliblede arv)
- näo, huulte, keele või kõri paistetus

### **Teised võimalikud kõrvaltoimed**

Lastel, kellele anti emtritsitabiini, esines väga sageli ka **naha värvuse muutusi**, sealhulgas naha laigutist tumenemist ja sageli **aneemiat** (vähenenud vere punaliblede arv). Kui vere punaliblede tootmine on vähenenud, võivad lapsel tekkida sümptomitena väsimus ja õhupuudus.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi (V lisa)** kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Emtriva't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil, blisterpakendil ja välispakendil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Emtriva sisaldab**

- **Toimeaine on emtritsitabiin.** Iga Emtriva kõvakapsel sisaldab 200 mg emtritsitabiini.
- **Teised koostisosad on:**

*Kapsli sisu:* mikrokristalne tselluloos (E460), krospovidoon, magneesiumstearaat (E572), povidoon (E1201).

*Kapsli kest:* želatiin, indigotiin (E132), titaandioksiid (E171).

*Trükitindi koostis:* must raudoksiid (E172), šellak (E904).

### **Kuidas Emtriva välja näeb ja pakendi sisu**

Emtriva kõvakapslite keha on läbipaistmatu valge ja kate läbipaistmatu helesinine. Kapsli kattele on musta tindiga trükitud „200 mg“ ja kehale „GILEAD“ ning [Gilead'i logo]. Emtriva on saadaval pudelites või blisterpakendites, mis sisaldavad 30 kapslit.

Emtriva on saadaval ka suukaudse lahuseks, mida kasutatakse lastel ja imikutel vanuses 4 kuud ja vanemad, samuti neelamisraskusega patsientidel ja patsientidel, kellel on probleeme neerudega. Emtriva 10 mg/ml suukaudsel lahusel on eraldi pakendi infoleht.

## **Müügiloa hoidja**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

## **Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

### **Polska**

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

### **Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Infoleht on viimati uuendatud .**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Emtriva 10 mg/ml suukaudne lahus emtritsitabiin

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Emtriva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Emtriva võtmist
3. Kuidas Emtriva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Emtriva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Emtriva ja milleks seda kasutatakse

**Emtriva on inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni ravim** täiskasvanutele, lastele ja imikutele vanuses 4 kuud ja vanemad. Emtriva suukaudne lahus on eriti sobiv isikutele, kellel on raskusi Emtriva kõvakapslite neelamisega.

**Emtriva sisaldab toimeainena emtritsitabiini.** See toimeaine on *retroviiruste vastane* ravim, mida kasutatakse HIV-infektsiooni raviks. Emtritsitabiin on *nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor*, mille toime seisneb sekkumises ensüümi (pöördtranskriptaas) normaalsesse töösse, mis on esmavajalik HI-viirusele enese reprodutseerimiseks. Emtriva võib vähendada HI-viiruse hulka veres. Ta võib ka aidata suurendada T-rakkude arvu, mida nimetatakse CD4-rakkudeks. Emtriva't tuleb HIV-infektsiooni raviks kasutada alati kombinatsioonis teiste ravimitega.

**See ravim ei ravi teid HIV-infektsioonist terveks.** Emtriva võtmise ajal võivad teil jätkuvalt tekkida infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused.

#### 2. Mida on vaja teada enne Emtriva võtmist

##### Emtriva't ei tohi võtta

- **kui olete emtritsitabiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.**

→ **Kui see puudutab teid, öelge seda otsekohe oma arstile.**

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- **Öelge oma arstile, kui teil on olnud neeruhaigus** või kui analüüsid on näidanud, et teil on neerudega probleeme. Enne ravi alustamist võib arst määrata teile vereanalüüsid, et teha kindlaks neerufunktsioon, ja võib soovitada teil võtta suukaudset lahust väiksemas annuses või kirjutada välja Emtriva kõvakapslid. Teie arst võib neerufunktsiooni jälgimiseks lasta ka ravi ajal teie verd analüüsida.

- **Õelge oma arstile, kui olete üle 65 aasta vana.** Emtriva't ei ole uuritud üle 65-aastastel patsientidel. Kui olete üle 65 aasta vana ja teile on välja kirjutatud Emtriva't, jälgib arst teid hoolikalt.
- **Õelge oma arstile, kui teil on olnud maksahaigus, kaasa arvatud hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviiruste vastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Kui teil esineb B-hepatiidi infektsioon, valib teie arst teile parima raviskeemi. Kui teil on olnud maksahaigus või krooniline B-hepatiidi infektsioon, võib teie arst lasta teile teha vereanalüüse, selleks et hoolikalt jälgida maksafunktsiooni.
- **Olge ettevaatlik nakkushaiguste suhtes.** Kui teil on kauglearenenud HIV-haigus (AIDS) ja veel mõni nakkus, võib teil Emtriva-ravi alustamisel tekkida põletik või nakkuse sümptomite ägenemine. Need nähud võivad näidata, et teie organismi paranenud immuunsüsteem võitleb nakkusega. Kui märkate varsti pärast ravi alustamist Emtrivaga põletiku- või nakkusenähte, **õelge seda otsekohe oma arstile.**

Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi.

- **Luuprobleemid.** Mõnedel kombineeritud retroviirusevastast ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusevastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiseraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

## Lapsed ja noorukid

**Ärge andke Emtriva't alla 4 kuu vanustele imikutele.**

## Muud ravimid ja Emtriva

**Te ei tohiks võtta Emtriva't,** kui te juba kasutate teisi ravimeid, mis sisaldavad emtritsitabiini või lamivudiini, mida samuti kasutatakse HIV-infektsiooni ravis, välja arvatud juhul, kui teie arst on nii ette kirjutanud.

**Teatage oma arstile või apteekrile,** kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

**Ärge lõpetage ravi ilma arstiga nõu pidamata.**

## Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te olete raseduse ajal kasutanud Emtriva't, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, kaalub kaitse HIV eest üles kõrvaltoimete riski.



**Ärge toitke last rinnaga, kui kasutate Emtriva't**, sest selles ravimis sisalduv toimeaine eritub inimese rinnapiima.

HIV-positiivsetel naistel ei soovitata last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu oma arstiga**.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Emtriva võib põhjustada peeringlust. Kui teil tekib Emtriva võtmise ajal peeringlus, **ärge juhtige autot** ega käsitsege masinaid või mehhanisme.

### **Emtriva suukaudne lahus sisaldab:**

Päikeseloojangukollane (*sunset yellow* – E110) võib tekitada allergilisi reaktsioone. Metüülparahüdroksübensoaat (E218) ja propüülparahüdroksübensoaat (E216) võivad tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi). Ravim sisaldab 38 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes annuses (24 ml). See on võrdne 1,8%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. See ravim sisaldab ka 480 mg propüleenglükooli 24 ml kohta (maksimaalne ühekordne annus), mis vastab maksimaalsele 12 mg/kg päevas.

## **3. Kuidas Emtriva't võtta**

- **Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.** Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Soovitav annus on:**

- **täiskasvanud:** Arst ütleb teile Emtriva suukaudse lahuse õige koguse. Emtriva suukaudset lahust võib võtta söögi ajal või söögiaegadest sõltumatult.
- **imikud, lapsed ja noorukid kehakaaluga 40 kg või vähem:** Emtriva 10 mg/ml suukaudse lahuse annus arvutatakse teie kehakaalu järgi. Järgnevas tabelis on toodud kehakaalule vastavalt annused ja suukaudse lahuse kogused päevas:

<b>Kehakaal (kg)</b>	<b>Päevas</b>	
	<b>Emtritsitabiini annus (mg)</b>	<b>Kui palju 10 mg/ml lahust võtta (ml)</b>
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

Veenduge, et te saate aru, kuidas mõõta ja manustada suukaudse lahuse õiget kogust vastavalt ravi saava isiku kehakaalule. Õige annuse mõõtmiseks kasutage karbis olevat mõõtekorki. Mõõtekorgil on jooned, mis tähistavad lahuse milliliitreid.

Kui te ei ole kindel, kui palju te peaksite Emtriva't võtma, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

- **Võtke alati arsti poolt soovitatud annus**, et olla kindel ravimi täielikus efektiivsuses ja vähendada ravimiresistentsuse tekkimise riski. Ärge muutke annust, kui arst ei ole seda soovitanud.
- **Kui teil on probleeme neerudega**, võib arst soovitada teil võtta Emtriva't harvemini.
- **Teie arst kirjutab teile välja Emtriva koos teiste retroviiruste vastaste ravimitega**. Nende ravimite võtmise kohta lugege palun teiste retroviiruste vastaste ravimite pakendi infolehti.

Emtriva on saadaval ka kõvakapslitena. Need sobivad ainult patsientidele, kes kaaluvad vähemalt 33 kg ja on võimelised neelama kõvakapsleid. Ravimi sisaldus veres pärast ühe Emtriva 200 mg kõvakapsli võtmist on sarnane sisaldusele pärast 24 ml suukaudse lahuse võtmist. Kui te soovite Emtriva suukaudselt lahusel üle minna Emtriva kõvakapslitele, palun pidage nõu oma arstiga.

### **Kui te võtate Emtriva't rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate kogemata liiga palju Emtriva suukaudset lahust, pidage nõu oma arstiga või pöörduge kõige lähemal asuvasse kiirabiosakonda nõustamiseks. Võtke pudel suukaudse lahusega endaga kaasa, siis on teil kergemini võimalik selgitada, mida te võtsite.

### **Kui te unustate Emtriva't võtta**

On tähtis, et te ei jätaks ühtegi Emtriva annust võtmata.

**Kui Emtriva annus jääb vahele ja plaanipärasest võtmisest on möödunud vähem kui 12 tundi**, võtke see niipea kui võimalik ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel raviskeemis ettenähtud ajal.

**Juhul, kui järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu saabunud (selleni on alla 12 tunni)**, jätke vahelejäanud annus võtmata. Oodake ja võtke järgmine annus raviskeemis ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te oksendate**

**Kui Emtriva võtmisest on möödunud vähem kui üks tund**, võtke veel üks annus. Teist annust ei ole vaja võtta, kui oksendasite hiljem kui tund aega pärast Emtriva võtmist.

### **Kui te lõpetate Emtriva võtmise**

- **Ärge lõpetage Emtriva võtmist ilma arstiga esmalt nõu pidamata**. Emtriva-ravi lõpetamine võib vähendada teile arsti poolt määratud HIV-vastase ravi tõhusust. Pidage nõu oma arstiga, enne kui lõpetate, eriti juhul, kui te tunnete mingeid kõrvaltoimeid või teil on mõni teine haigus. Pidage uuesti nõu oma arstiga, enne kui taasalustate Emtriva suukaudse lahuse võtmist.
- **Kui teil on nii HIV-infektsioon kui ka B-hepatiit**, on eriti oluline mitte lõpetada Emtriva-ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata. Mõnedel patsientidel on pärast Emtriva võtmise lõpetamist ilmnunud halvad vereanalüüsinäitajad või sümptomid, mis osutavad nende hepatiidi ägenemisele. Te võite vajada vereanalüüse mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei soovitata ravi lõpetada, kuna see võib mõnedel patsientidel viia hepatiidi ägenemisele.

Teatage oma arstile otsekohe uutest või ebatavalistest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te tavaliselt seostate B-hepatiidi infektsiooniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Kui täheldate endal ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, öelge seda oma arstile.**

##### **Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed**

Järgmised kõrvaltoimed esinevad **väga sageli** (kõrvaltoimed, mis tekivad vähemalt 10-l 100-st patsiendist):

- peavalu, kõhulahtisus, iiveldus
- lihasvalu ja -nõrkus (kui kreatiinkinaasi sisaldus veres tõuseb)

##### **Teised võimalikud kõrvaltoimed**

Järgmised kõrvaltoimed esinevad **sageli** (kõrvaltoimed, mis tekivad kuni 10-l 100-st patsiendist):

- pearinglus, nõrkus, unehäired, ebaharilikud unenäod
- oksendamine, seedehäired, mis avalduvad söömisele järgneva ebamugavustundena, kõhuvalu
- lööbed (sealhulgas punased täpid või laigud, mõnikord koos villide ja naha tursega), mis võivad olla allergilised reaktsioonid, sügelus, naha värvuse muutused, sealhulgas naha laiguline tumenemine
- valu

*Analüüsid võivad näidata ka:*

- vähenenud vere valgeliblede arvu (vere valgeliblede arvu vähenemine võib muuta teid infektsioonidele vastuvõtlikumaks)
- suurenenud triglütseriidide (rasvhapete), sapphapete ja suhkru sisaldust veres
- maksa- ja kõhunäärmeprobleeme

Järgmised kõrvaltoimed esinevad **aeg-ajalt** (kõrvaltoimed, mis tekivad kuni 1-l 100-st patsiendist):

- aneemia (vähenenud vere punaliblede arv)
- näo, huulte, keele või kõri paistetis

##### **Teised võimalikud kõrvaltoimed**

Lastel, kellele anti emtritsitabiini, esines väga sageli ka **naha värvuse muutusi**, sealhulgas naha laigutist tumenemist ja sageli **aneemiat** (vähenenud vere punaliblede arv). Kui vere punaliblede tootmine on vähenenud, võivad lapsel tekkida sümptomitena väsimus ja õhupuudus.

##### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Emtriva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja välispakendil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida kuni avamiseni külmkapis (2 °C...8 °C).

Pärast pudeli avamist hoida temperatuuril kuni 25 °C. Pudeli sisu tuleb ära kasutada 45 ööpäeva jooksul pärast avamist. Pakendile on soovitatav märkida külmkapist väljavõtmise kuupäev.

Kui 45 ööpäeva pärast on pudelisse jäänud lahust, tuleb see hävitada vastavalt kohalikele seadustele või tagastada apteeki.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Emtriva sisaldab

- **Toimeaine on emtritsitabiin.** 1 ml Emtriva suukaudset lahust sisaldab 10 mg emtritsitabiini (10 mg/ml).
- **Teised koostisosad on:** suhkruvati maitselisand, dinaatriumedetaat, vesinikkloriidhape, metüülparahüdroksübensoaat (E218), propüleenglükool, propüülparahüdroksübensoaat (E216), naatriumhüdroksiid, naatriumdivesinikfosfaat, päikeseloojangukollane (E110), puhastatud vesi, ksülitool (E967).

### Kuidas Emtriva välja näeb ja pakendi sisu

Emtriva suukaudne lahus on selge oranž kuni tumeoranž lahus ning on saadaval pudelis, mis sisaldab 170 ml ja on varustatud mõõtekorgiga.

Emtriva on saadaval ka kõvakapslitena. Need sobivad ainult patsientidele, kes kaaluvad vähemalt 33 kg ja on võimelised neelama kõvakapsleid. Emtriva 200 mg kõvakapslitel on eraldi pakendi infoleht.

### Müügiloa hoidja

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Iirimaa

### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Infoleht on viimati uuendatud .**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.