

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Descovy 200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 10 mg tenofoviiralafenamiidile.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Hallid ristkülikukujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtmetega 12,5 mm x 6,4 mm, tableti ühel küljel on pimetrükk "GSI" ja tableti teisel küljel "210".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Descovy on näidustatud kombinatsioonis muude retroviirusvastaste ravimitega inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja noorukitel (vanuses 12 aastat ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 35 kg) (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

Descovy't tuleb manustada tabelis 1 antud juhiste kohaselt.

Tabel 1: Descovy annus HIV-raviskeemi kolmanda ravimi järgi

Descovy annus	HIV-raviskeemi kolmas ravim (vt lõik 4.5)
Descovy 200/10 mg üks kord ööpäevas	atasanaviir koos ritonaviiri või kobitsistaadiga darunaviir koos ritonaviiri või kobitsistaadiga ¹ lopinaviir koos ritonaviiriga
Descovy 200/25 mg üks kord ööpäevas	dolutegraviir, efavirens, maravirok, nevirapiin, rilpiviriin, raltegraviir

¹ Varem ravimata osalejatel uuriti Descovy 200/10 mg kombinatsiooni 800 mg darunaviiri ja 150 mg kobitsistaadiga, mida manustati fikseeritud annustes kombineeritud tabletina, vt lõik 5.1.

Vahelejäänud annused

Juhul kui patsient jätab ühe Descovy annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 18 tundi, peab ta võimalikult ruttu võtma Descovy't ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Juhul kui Descovy võtmise tavapärasest ajast on möödunud rohkem kui 18 tundi, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

Juhul kui patsient oksendab kuni 1 tund pärast Descovy võtmist, tuleb võtta veel üks tablett.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole vaja Descovy annust korrigeerida (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Täiskasvanutel ega noorukitel (vanuses vähemalt 12 aastat ja kehakaaluga vähemalt 35 kg), kelle hinnanguline kreatiniini kliirens (CrCl) on ≥ 30 ml/min, ei ole vaja Descovy annust korrigeerida. Patsientidel, kelle hinnanguline kreatiniini kliirens langeb ravi ajal alla 30 ml/min, tuleb Descovy kasutamine lõpetada (vt lõik 5.2).

Kroonilist hemodialüüsi saavatel täiskasvanutel, kellel on lõppstaadiumis neeruhaigus (hinnanguline CrCl < 15 ml/min), ei ole Descovy annuse kohandamine vajalik. Descovy kasutamist neil patsientidel tuleb siiski üldjuhul vältida, kuid seda võib ettevaatlikult kasutada, kui sellest saadav potentsiaalne kasu ületab potentsiaalseid riske (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hemodialüüsi päevadel tuleb Descovy't manustada pärast hemodialüüsi lõpetamist.

Descovy kasutamist tuleb vältida patsientidel, kelle hinnanguline CrCl on ≥ 15 ml/min ja < 30 ml/min, või < 15 ml/min nendel, kes ei saa kroonilist hemodialüüsi, kuna Descovy ohutus nendel patsiendirühmadel ei ole kindlaks tehtud.

Puuduvad andmed annustamissoovituste tegemiseks lõppstaadiumis neeruhaigusega alla 18-aastaste laste puhul.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja Descovy annust korrigeerida.

Lapsed

Descovy ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta või kehakaaluga < 35 kg ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Descovy't tuleb manustada üks tablett üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Kibeda maitse tõttu on soovitatav õhukese polümeerikattega tabletti mitte närida ega purustada.

Kui patsient ei ole suuteline tabletti tervelt alla neelama, siis võib selle pooleks teha ning mõlemad pooled järjest manustada, nii et kogu annus saab kohe võetud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Samaaegse B- või C-viirushepatiidi nakatunud HIV-patsiendid

Retroviirusvastast ravi saanud kroonilise B- või C-hepatiidi patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksakõrvaltoimete tekkeks.

Descovy ohutus ja efektiivsus samaaegse HIV-1- ja C-viirushepatiidi (HCV) nakkusega patsientidel ei ole tõestatud.

Tenofoviiralafenamiid on B-viirushepatiidi (HBV) vastase toimega. Descovy ravi katkestamine võib samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsientidel olla seotud hepatiidi raske ägenemisega. Samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsientidel tuleb Descovy ravi katkestamisel hoolikalt jälgida nii kliinilisi kui ka laboratoorseid näitajaid vähemalt mõned kuud pärast ravi katkestamist.

Maksahaigused

Descovy ohutust ja efektiivsust maksafunktsiooni olulise kahjustusega patsientidel ei ole tõestatud (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Olemasoleva maksakahjustusega, kaasa arvatud aktiivse kroonilise hepatiidiga, patsientidel esineb kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kahjustusi ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse ägenemise nähte, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase 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.

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärses 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, krambihood, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on 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 retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase 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 kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavate näidete hulka kuuluvad tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni tingimustes on teatatud ka autoimmuunsetest häiretest (nagu Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), nende avaldumisaeg aga varieerub ning need sündmused võivad ilmneda mitmeid kuid pärast ravi alustamist.

Mutatsioonidega HIV-1-infektsiooniga patsiendid

Descovy kasutamisest tuleb hoiduda retroviirusvastast ravi saanud patsientidel, kelle HIV-1-l esineb K65R mutatsioon (vt lõik 5.1).

Kolmikravi nukleosiididega

Tenofoviirdisoproksiili kombineerimisel lamivudiini ja abakaviiriga ning ka lamivudiini ja didanosiiniga raviskeemis üks kord ööpäevas on teatatud viroloogilise ebaõnnestumise suurest määraast ja resistentsuse tekkimisest varajases faasis. Samad probleemid võivad seetõttu ilmned Descovy manustamisel koos kolmanda nukleosiidi analoogiga.

Oportunistlikud infektsioonid

Descovy't või ükskõik millist teist retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-infektsiooniga seotud tüsistused ning seetõttu peavad nad jääma HIV-ga seotud haigusi põdevate patsientide ravimise alal kogenud arstide kliinilise järelevalve alla.

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 kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesevalu, -jäikus või liikumiskõikumised.

Nefrotoksilisus

Turuletulekujärgselt on tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimite kasutamisel teatatud neerukahjustuse, sealhulgas ägeda neerupuudulikkuse ja neerude proksimaalse tubulopaatia juhtudest. Tenofoviiralafenamiidi manustamise tõttu ei saa välistada potentsiaalset nefrotoksilisuse riski, mis on tingitud tenofoviiri pikaajalistest madalatest kontsentratsioonidest (vt lõik 5.3).

Enne Descovy'ga ravi alustamist või ravi alustades on soovitatav hinnata kõikidel patsientidel neerufunktsiooni ning ka ravi jooksul seda kõikidel patsientidel jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele. Patsientidel, kellel neerufunktsioon oluliselt väheneb või ilmnevad proksimaalse renaalse tubulopaatia sümptomid, tuleb kaaluda Descovy'ga ravi katkestamist.

Kroonilist hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid

Lõppstaadiumis neeruhaigusega ja kroonilist hemodialüüsi saavatel patsientidel (hinnanguline CrCl < 15 ml/min) tuleb Descovy kasutamist üldjuhul vältida, kuid seda võib ettevaatlikult kasutada, kui sellest saadav potentsiaalne kasu ületab potentsiaalseid riske (vt lõik 4.2). Uuringus, milles kasutati kroonilist hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega (hinnanguline CrCl < 15 ml/min) HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis elvitegraviiri + kobitsistaadi fikseeritud annustega kombineeritud tabletina (E/C/F/TAF), püsis efektiivsus 48 nädala jooksul, kuid emtritsitabiini kontsentratsioon oli oluliselt kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Kuigi uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud, ei ole emtritsitabiini kontsentratsiooni tõusu tähendused teada (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Koosmanustamine teiste ravimitega

Descovy't ei ole soovitatav koosmanustada teatud krambivastaste ravimitega (nt karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin), mükobakterite vastaste ravimitega (nt rifampitsiin, rifabutiin, rifapentiin), naistepuna ja HIV-i proteaasi inhibiitoritega (PI), v.a atasanaviir, lopinaviir ja darunaviir (vt lõik 4.5).

Descovy't ei tohi manustada samaaegselt tenofoviiralafenamiidi, tenofoviirdisoproksiili, emtritsitabiini, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili sisaldavate ravimitega.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Descovy’ t ei tohi manustada samaaegselt tenofoviiralafenamiidi, tenofoviirdisoproksiili, emtritsitabiini, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili sisaldavate ravimitega.

Emtritsitabiin

In vitro ja kliinilistes farmakokineetilistes ravimite koostoimete uuringutes on ilmnenud, et CYP-vahendatud koostoimete tõenäosus emtritsitabiini ja muude ravimite vahel on väike. Emtritsitabiini koosmanustamine ravimitega, mis erituvad aktiivse tubulaarse sekretsiooni teel, võib suurendada emtritsitabiini ja/või koosmanustatud ravimi kontsentratsiooni. Neerufunktsiooni aeglustavad ravimid võivad suurendada emtritsitabiini kontsentratsiooni.

Tenofoviiralafenamiid

Tenofoviiralafenamiidi transporterid on P-glükoproteiin (P-gp) ja rinnavähi resistentne valk (BCRP). Ravimid, mis mõjutavad tugevalt P-gp ja BCRP aktiivsust, võivad põhjustada muutusi tenofoviiralafenamiidi imendumises. Eeldatakse, et P-gp aktiivsust indutseerivad ravimid (nt rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, fenobarbitaal) vähendavad tenofoviiralafenamiidi imendumist, mille tagajärjel väheneb tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioon, mis võib kaasa tuua Descovy ravitoime kadumise ja resistentsuse väljakujunemise. Eeldatakse, et Descovy koosmanustamine muude P-gp ja BCRP aktiivsust inhibeerivate ravimitega (nt kobitsistaat, ritonaviir, tsüklosporiin) suurendab tenofoviiralafenamiidi imendumist ja plasmakontsentratsiooni. *In vitro* uuringu andmete põhjal ei suurenda tenofoviiralafenamiidi ja ksantiinoksüdaasi inhibiitorite (nt febeksostaat) koosmanustamine *in vivo* tenofoviiri süsteemset plasmakontsentratsiooni.

Tenofoviiralafenamiid ei inhibeeri ensüüme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6 *in vitro*. See ei ole CYP3A inhibiitor ega indutseerija *in vivo*. Tenofoviiralafenamiid on OATP1B1 ja OATB1B3 substraat *in vitro*. OATP1B1 ja OATB1B3 toime võib mõjutada tenofoviiralafenamiidi jaotumist organismis.

Muud koostoimed

Tenofoviiralafenamiid ei inhibeeri inimese uridiindifosfaat-glükuronosültransferaasi (UGT) 1A1 *in vitro*. Ei ole teada, kas tenofoviiralafenamiid inhibeerib muid UGT ensüüme. Emtritsitabiin ei inhibeerinud määratlemata UGT-substraadi glükuronidatsioonireaktsiooni *in vitro*.

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud Descovy komponentide koostoimed võimalike samaaegselt manustatavate ravimitega (tõus on näidatud kui “↑”, langus kui “↓”, muutusteta kui “↔”). Kirjeldatud koostoimed põhinevad Descovy’ ga või Descovy komponentidega eraldi ja/või nende kombinatsioonidega läbiviidud uuringutel või on Descovy kasutamisel tekkida võivad ravimite koostoimed.

Tabel 2: Koostoimed Descovy üksikute toimeainete ja teiste ravimite vahel

Ravim terapeutilise kategooria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Descovy koosmanustamise kohta
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Seenevastased ained		
Ketokonasool Itrakonasool	Koostoimeid kummagi Descovy komponendiga ei ole uuritud. Tugevatoimeliste P-gp inhibiitorite ketokonasooli ja itrakonasooli koosmanustamine eeldatavasti suurendab tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone.	Descovy soovitatav annus on 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Flukonasool Isavukonasool	Koostoimeid kummagi Descovy komponendiga ei ole uuritud. Flukonasooli ja isavukonasooli koosmanustamine võib suurendada tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone.	Descovy't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).
Mükobakterite vastased ravimid		
Rifabutiin Rifampitsiin Rifapentiin	Koostoimeid kummagi Descovy komponendiga ei ole uuritud. Rifampitsiini, rifabutiini ja rifapentiini (kõik on P-gp-indutseerijad) koosmanustamine võib vähendada tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone, mille tagajärjel võib kaduda ravitoime ja välja kujuneda resistentsus.	Descovy ja rifabutiini, rifampitsiini või rifapentiini koosmanustamine ei ole soovitatav.
C-viirushepatiidi vastased ravimid		
Ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) / sofosbuviiir (400 mg üks kord ööpäevas), emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas) / tenofoviiralafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas) ³	Ledipasviir: AUC: ↑ 79% C _{max} : ↑ 65% C _{min} : ↑ 93% Sofosbuviiir: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 29% Sofosbuviiiri metaboliit GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ledipasviiri ega sofosbuviiiri annuse kohandamine ei ole vajalik, Descovy't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).

Ravim terapeutilise kategooria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Descovy koosmanustamise kohta
Ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) / sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas), emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas) / tenofoviiralafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas) ⁴	<p>Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviiri metaboliit GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔</p>	Ledipasviiri ega sofosbuviiri annuse kohandamine ei ole vajalik, Descovy't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).
Sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas)/velpatasviir (100 mg üks kord ööpäevas), emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas)/tenofoviiralafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas) ³	<p>Sofosbuviir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviiri metaboliit GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58%</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60%</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%</p>	Sofosbuviiri, velpatasviiri ega voksilapreviiri annuse kohandamine ei ole vajalik, Descovy't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).

Ravim terapeutilise kateegoria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Descovy koosmanustamise kohta
<p>Sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg üks kord ööpäevas)⁷/ emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas) / tenofoviiralafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas)³</p>	<p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27%</p> <p>Sofosbuviiri metaboliit GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔</p> <p>Voksilapreviir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92%</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%</p>	
<p>Sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg üks kord ööpäevas)⁷/ emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas) / tenofoviiralafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas)⁴</p>	<p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviiri metaboliit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voksilapreviir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%</p>	<p>Sofosbuviiri, velpatasviiri ega voksilapreviiri annuse kohandamine ei ole vajalik. Descovy't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).</p>

Ravim terapeutilise kategoria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Descovy koosmanustamise kohta
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID		
HIV-i proteaasi inhibiitorid		
Atasnaviir/kobitsistaat (300 mg/150 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (10 mg)	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 80% Atasnaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy soovitatav annus on 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Atasnaviir/ritonaviir (300/100 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (10 mg)	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 91% C _{max} : ↑ 77% Atasnaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy soovitatav annus on 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Darunaviir/kobitsistaat (800/150 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas) ⁵	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 224% C _{max} : ↑ 216% C _{min} : ↑ 221% Darunaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy soovitatav annus on 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Darunaviir/ritonaviir (800/100 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas)	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% Darunaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy soovitatav annus on 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Lopinaviir/ritonaviir (800/200 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas)	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 119% Lopinaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy soovitatav annus on 200/10 mg üks kord ööpäevas.

Ravim terapeutilise kategooria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Descovy koosmanustamise kohta
Tipranaviir/ritonaviir	Koostoimeid kummagi Descovy komponendiga ei ole uuritud. Tipranaviiri/ritonaviiri kasutamine tingib P-gp induktsiooni. Tipranaviiri/ritonaviiri ja Descovy kombineeritud kasutamisel eeldatakse tenofoviiralafenamiidi ekspositsiooni vähenemist.	Koosmanustamine Descovy'ga ei ole soovitatav.
Muud proteaasi inhibiitorid		Puuduvad andmed annustmissoovituste tegemiseks koosmanustamisel muude proteaasi inhibiitoritega.
Muud HIV-i retroviirusvastased ravimid		
Dolutegraviir (50 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas) ³	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy soovitatav annus on 200/25 mg üks kord ööpäevas.
Rilpiviriin (25 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas)	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy soovitatav annus on 200/25 mg üks kord ööpäevas.
Efavirens (600 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (40 mg üks kord ööpäevas) ⁴	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	Descovy soovitatav annus on 200/25 mg üks kord ööpäevas.
Maravirok Nevirapiin Raltegraviir	Koostoimeid kummagi Descovy komponendiga ei ole uuritud. Eelduste kohaselt ei avalda maravirok, nevirapiin ega raltegraviir toimet tenofoviiralafenamiidi ekspositsioonile; samuti eeldatakse, et tenofoviiralafenamiid ei avalda toimet maraviroki, nevirapiini ega raltegraviiri metabolismile ja eritumise radadele.	Descovy soovitatav annus on 200/25 mg üks kord ööpäevas.
KRAMBIVASTASED RAVIMID		
Okskarbacepiin Fenobarbitaal Fenütoiin	Koostoimeid kummagi Descovy komponendiga ei ole uuritud. Okskarbacepiini, fenobarbitaali või fenütoiini (mis on kõik P-gp-indutseerijad) koosmanustamine võib vähendada tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone, mille tagajärjel võib kaduda ravitoime ja välja kujuneda resistentsus.	Descovy ja okskarbacepiini, fenobarbitaali või fenütoiini koosmanustamine ei ole soovitatav.

Ravim terapeutilise kategooria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Descovy koosmanustamise kohta
Karbamasepiin (titreerituna annuselt 100 mg annusele 300 mg kaks korda ööpäevas), emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid (200 mg/25 mg üks kord ööpäevas) ^{5,6}	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% Karbamasepiini (P-gp-indutseerija) koosmanustamine vähendab tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone, mille tagajärjel võib kaduda ravitoime ja välja kujuneda resistentsus.	Descovy ja karbamasepiini koosmanustamine ei ole soovitatav.
ANTIDEPRESSANDID		
Sertraliin (50 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas) ³	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertraliin: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	Sertraliini annuse kohandamine ei ole vajalik. Descovy't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).
TAIMSED PREPARAADID		
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Koostoimeid kummagi Descovy komponendiga ei ole uuritud. P-gp-indutseerija naistepuna koosmanustamine võib vähendada tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone, mille tagajärjel võib kaduda ravitoime ja välja kujuneda resistentsus.	Descovy ja naistepuna koosmanustamine ei ole soovitatav.
IMMUNOSUPPRESSANDID		
Tsüklosporiin	Koostoimeid kummagi Descovy komponendiga ei ole uuritud. Tugevatoimelise P-gp inhibiitori tsüklosporiini koosmanustamine eeldatavasti suurendab tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone.	Descovy soovitatav annus on 200/10 mg üks kord ööpäevas.
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Norgestimaat (0,180/0,215/0,250 mg üks kord ööpäevas), etüüülöstradiool (0,025 mg üks kord ööpäevas), emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid (200/25 mg üks kord ööpäevas) ⁵	Norelgestromiin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestreel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etüüülöstradiool: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Norgestimaadi/etüüülöstradiooli annuse kohandamine ei ole vajalik. Descovy't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).

Ravim terapeutilise kategooria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Descovy koosmanustamise kohta
SEDATIIVID/HÜPNOOTIKUMID		
Suukaudne midasolaam (ühekordne annus 2,5 mg), tenofoviiralafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas)	Midasolaam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Midasolaami annuse kohandamine ei ole vajalik. Descovy't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).
Intravenoosselt manustatav midasolaam (ühekordne annus 1 mg), tenofoviiralafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas)	Midasolaam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Kui annused on toodud, pärinevad need kliinilistest ravimite koostoimeuuringutest.

² Kui ravimite koostoimeuuringute andmed on saadaval.

³ Uuring viidi läbi fikseeritud annustes elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi kombineeritud tabletiga.

⁴ Uuring viidi läbi fikseeritud annustes emtritsitabiini/rilpiviiri/tenofoviiralafenamiidi kombineeritud tabletiga.

⁵ Uuring viidi läbi Descovy'ga.

⁶ Selles uuringus võeti emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi koos toiduga.

⁷ Uuring, mis viidi läbi täiendava voksilapreviiriga 100 mg, et saavutada voksilapreviiri ekspositsioon, mida eeldatakse HCV-infektsiooniga patsientidel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Adekvaatsed ja hästi kontrollitud uuringud Descovy või selle komponentide kohta rasedatel puuduvad. Tenofoviiralafenamiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Sellegipoolest, suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) näitab, et emtritsitabiin ei põhjusta vääringuid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsed emtritsitabiiniga ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet fertiilsuse parameetritele, rasedusele, loote arengule, sünnitusele või sünnijärgsele arengule. Tenofoviiralafenamiidiga läbi viidud loomkatsetes ei ole ilmnenud tõendeid kahjulikust toimest fertiilsuse parameetritele, rasedusele ega loote arengule (vt lõik 5.3).

Descovy't võib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas tenofoviiralafenamiid eritub rinnapiima. Emtritsitabiin eritub rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et tenofoviir eritub piima.

Andmed emtritsitabiini ja tenofoviiri toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud. Seetõttu ei tohi Descovy't kasutada rinnaga toitmise ajal.

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

Fertiilsus

Descovy toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näidanud emtritsitabiini ega tenofoviiralafenamiidi toimet paaritumisele ega fertiilsuse parameetritele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Descovy võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb teavitada sellest, et ravi ajal Descovy'ga võib tekkida pearinglus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõrvaltoimete hindamisel võeti aluseks kogutud ohutusandmed kõigist II ja III faasi uuringutest, kus HIV-1-infektsiooniga patsientidele manustati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi sisaldavaid ravimeid, ning turuletulekujärgne teave. Kliinilistes uuringutes varem ravimata patsientidel, kes said 144 nädala kestel emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga, mis sisaldas 150 mg elvitegraviiri / 150 mg kobitsistaati / 200 mg emtritsitabiini / 10 mg tenofoviiralafenamiidi (fumaraadina) (E/C/F/TAF), olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed diarröa (7%), iiveldus (11%) ja peavalu (6%).

Kõrvaltoimete koondtabel

Tabelis 3 toodud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Tabel 3: Kõrvaltoimete koondtabel¹

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt:	aneemia ²
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage:	ebaharilikud unenäod
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage:	peavalu, pearinglus
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage:	iiveldus
Sage:	diarröa, oksendamine, kõhuvalu, soolegaasid
Aeg-ajalt:	düspepsia
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage:	lööve
Aeg-ajalt:	angioödem ^{3, 4} , sügelus, urtikaaria ⁴
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt:	artralgia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage:	väsimus

¹ Kõik kõrvaltoimed, v.a angioödem, aneemia ja urtikaaria (vt allmärkused 2, 3 ja 4), tuvastati kliinilistes uuringutes F/TAF-i sisaldavate ravimitega. Sagedused tuletati E/C/F/TAF-i III faasi kliinilistest uuringutest 866 varem ravimata patsiendil 144 ravinädala jooksul (GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111).

² Seda kõrvaltoimet ei täheldatud kliinilistes uuringutes F/TAF-i sisaldavate ravimitega; see esines kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsetes kogemustes emtritsitabiiniga, kasutatuna koos teiste retroviirusvastaste ravimitega.

³ See kõrvaltoime esines emtritsitabiini sisaldavate ravimite turuletulekujärgsel jälgimisel.

⁴ See kõrvaltoime esines tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimite turuletulekujärgsel jälgimisel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On teatatud ka autoimmuunsetest häiretest (nagu Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), nende avaldumisaeg aga varieerub ning need sündmused võivad ilmnedagi mitmeid kuid 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 kombineeritud retroviirusvastast ravi. Kõrvaltoimete esinemissagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Muutused lipiidide laboratoorsetes analüüsides

Varem ravimata patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes täheldati 144. nädalal nii tenofoviiralafenamiidifumaraati kui ka tenofoviirdisoproksiilfumaraati saavas ravirühmas järgmiste tühja kõhu lipiidiparameetrite tõusu võrreldes ravieelsete näitajatega: üldkolesterool, otsene madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) kolesterool, kõrge tihedusega lipoproteiinide (HDL) kolesterool ja triglütseriidid. Nende parameetrite tõusu mediaan võrreldes ravieelsete näitajatega oli 144. nädalal E/C/F/TAF-i rühmas suurem kui 150 mg elvitegraviiri / 150 mg kobitsistaadi / 200 mg emtritsitabiini / 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina) (E/C/F/TDF) rühmas ($p < 0,001$ erinevus ravirühmade vahel tühja kõhu üldkolesterooli, direktse LDL- ja HDL-kolesterooli ja triglütseriidide näitajates). Üldkolesterooli ja HDL-kolesterooli suhte muutuse mediaan (Q1, Q3) võrreldes ravieelsete näitajatega oli 144. nädalal E/C/F/TAF-i rühmas 0,2 (-0,3; 0,7) ja 0,1 (-0,4; 0,6) E/C/F/TDF rühmas ($p = 0,006$ erinevus ravirühmade vahel).

Uuringus virooloogilise supressiooniga patsientidel, kes viidi üle ravilt emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga ravile Descovy'ga, säilitades ravi kolmanda retroviirusvastase ainega (uuring GS-US-311-1089), täheldati tühja kõhuga mõõdetud lipiidide parameetrite, üldkolesterooli, direktse LDL-kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemist algtasemega võrreldes Descovy rühmas võrreldes vähesel muutusega emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi rühmas (rühmadevaheline erinevus muutustes algtasemega võrreldes $p \leq 0,009$). Mediaansetes tühja kõhuga HDL-kolesterooli ja glükoosi tasemetes ning tühja kõhuga mõõdetud üldkolesterooli ja HDL-kolesterooli suhtes oli mõlemas ravirühmas tekkinud 96. nädalaks algtasemega võrreldes vähe muutusi. Ühtki muutust ei peetud kliiniliselt oluliseks.

Uuringus virooloogilise supressiooniga täiskasvanud patsientidel, kes ravilt abakaviiri/lamivudiiniga viidi üle ravile Descovy'ga, säilitades ravi kolmanda retroviirusvastase ainega (uuring GS-US-311-1717), täheldati minimaalseid muutusi lipiidiväärtustes.

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Lapsed

Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutust hinnati 48 nädala jooksul avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-0106), kus HIV-1-infektsiooniga, varem ravimata lapsed vanuses 12 kuni < 18 aastat said emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. 50 noorukile koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga manustatud emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutusprofiil sarnanes täiskasvanute omaga (vt lõik 5.1).

Muud erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-0112) hinnati 144 nädala jooksul emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutust 248-l HIV-1-infektsiooniga patsiendil, kes olid kas varem ravimata ($n = 6$) või virooloogilise supressiooniga ($n = 242$) ja kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus arvestatuna Cockrofti-Gaulti meetodil [$eGFR_{CG}$]: 30...69 ml/min), kes said emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ohutusprofiil sarnanes normaalse neerufunktsiooniga patsientide omaga (vt lõik 5.1).

Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutust hinnati 48 nädala jooksul üksiku grupi avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-1825), kus 55 virooloogiliselt supresseeritud HIV-1'ga nakatunud patsienti, kellel oli lõppstaadiumis neeruhaigus ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) ja kes olid kroonilisel hemodialüüsil, said emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis fikseeritud annusega

elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi koos elvitegraviiri + kobitsistaadiga fikseeritud annustega kombineeritud tabletina saanud lõppstaadiumis neeruhaigusega ja kroonilist hemodialüüsi saavatel patsientidel uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 5.2).

Samaaegse HIV- ja HBV-infektsiooniga patsiendid

Avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-1249) hinnati koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga manustatud emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi (elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid [E/C/F/TAF]) fikseeritud annustes kombineeritud tableti ohutust 72-l HBV-ga nakatunud HIV patsiendil, kes said HIV-ravi kuni 48. nädalani, mil patsiendid viidi teiselt retroviirusvastaselt ravilt (mis sisaldas 69-l patsiendil 72-st tenofoviirdisproksiilfumaraati [TDF]) üle E/C/F/TAF-i kasutamisele. Nende piiratud andmete põhjal oli emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi kombinatsioon elvitegraviiri ja kobitsistaadiga fikseeritud annustes kombineeritud tabletina HBV-ga nakatunud HIV patsientidel ohutusprofiililt sarnane ainult HIV-1-infektsiooniga patsientide omaga (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse suhtes (vt lõik 4.8). Descovy üleannustamise ravi peab hõlmama üldtoetavaid meetmeid, sh eluliste näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

Emtritsitabiini saab eemaldada hemodialüüsiga, mis 3-tunnise dialüüsi kestel eemaldab ligikaudu 30% emtritsitabiini annusest kui alustada 1,5 tunni jooksul pärast emtritsitabiini annustamist. Tenofoviiri saab edukalt eemaldada hemodialüüsiga; väljutuskoeffitsient on ligikaudu 54%. Ei ole teada, kas emtritsitabiini või tenofoviiri saab eemaldada peritoneaaldialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks; viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks. ATC-kood: J05AR17.

Toimemehhanism

Emtritsitabiin on nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitor (NRTI) ja 2'-deoksütsütidiini nukleosiidanaloog. Emtritsitabiin fosforüülitakse tsellulaarsete ensüümide poolt emtritsitabiinrifosfaadiks. Emtritsitabiinrifosfaat inhibeerib HIV replikatsiooni, inkorporeerudes HIV-pöörtranskriptaasi vahendusel viiruse desoksüribonukleinhappesse (DNA), mille tulemuseks on DNA ahela katkemine. Emtritsitabiinil on toime HIV-1-le, HIV-2-le ja HBV-le.

Tenofoviiralafenamiid on nukleotiidpöörtranskriptaasi inhibiitor (NtRTI) ja tenofoviiri fosfonamidaadi eelravim (2'-deoksüadenosiinmonofosfaadi analoog). Tenofoviiralafenamiid läbib rakke ning on plasma suurenenud stabiilsuse ja katepsiin A hüdrolyüsi vahendatud rakkudevahelise aktiveerumise tõttu tenofoviiri kontsentreerimisel perifeerse vere mononukleaarsetesse rakkudesse (PBMC-d) või HIV-i sihtrakkudesse, sh lümfotsüüdid, ja makrofaagidesse tõhusam kui tenofoviirdisproksiilfumaraat. Rakusisene tenofoviir fosforüülitakse seejärel farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks – tenofoviirdifosfaadiks. Tenofoviirdifosfaat inhibeerib HIV-replikatsiooni

inkorporeerudes HIV-pöörtranskriptaasi vahendusel viiruslikku DNA-sse, mille tulemuseks on DNA-ahela katkemine.

Tenofoviiril on toime HIV-1, HIV-2 ja HBV vastu.

Viirusvastane toime *in vitro*

Emtritsitabiin ning tenofoviiralafenamiid on näidanud sünergilist viirusvastast toimet rakukultuurides. Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi kombineerimisel muude viirusvastaste ravimitega antagonismi ei täheldatud.

Emtritsitabiini viirusvastast toimet HIV-1 laboratoorsetele ja kliinilistele isolaatidele hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides, MAGI-CCR5 rakuliinis ja PBMC-des. Emtritsitabiini 50% efektiivse kontsentratsiooni (EC₅₀) väärtused olid vahemikus 0,0013...0,64 mikroM. Emtritsitabiin näitas rakukultuuris viirusvastast toimet HIV-1 alatüüpidele A, B, C, D, E, F ja G (EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,007...0,075 mikroM) ning tüvespetsiifilist toimet HIV-2-le (EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,007...1,5 mikroM).

Tenofoviiralafenamiidi viirusvastast toimet HIV-1 B alatüübi laboratoorsete ja kliiniliste isolaatide suhtes hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides, PBMC-des, primaarsetes monotsüütides/makrofaagides ja CD4⁺-T lümfotsüütides. Tenofoviiralafenamiidi EC₅₀ väärtused olid vahemikus 2,0...14,7 µm Tenofoviiralafenamiid näitas rakukultuuris viirusvastast toimet kõigile HIV-1 rühmadele (M, N ja O), sh alatüübid A, B, C, D, E, F ja G (EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,10...12,0 µm) ning tüvespetsiifilist toimet HIV-2-le (EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,91...2,63 µm).

Resistentsus

In vitro

Vähenenud tundlikkust emtritsitabiinile seostatakse M184V/I mutatsioonidega HIV-1-pöörtranskriptaasis.

Tenofoviiralafenamiidile vähenenud tundlikkusega HIV-1 isolaadid ekspresseerivad HIV-1-pöörtranskriptaasis K65R mutatsiooni; lisaks sellele on HIV-1-pöörtranskriptaasis ajutiselt täheldatud K70E mutatsiooni.

Varem ravimata patsiendid

III faasi uuringute GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 koondanalüüsis retroviirusvastase raviga ravimata patsientidest, kes said emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi (10 mg) koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga, teostati plasma HIV-1 isolaatide genotüpiseerimine kõigil patsientidel, kellel oli HIV-1 RNA-sisaldusega ≥ 400 koopiat/ml ravi kinnitatud virooloogilise ebaõnnestumise hetkel, 144. nädalal või uuringuravimi manustamise varajase katkestamise hetkel. Kuni 144. nädalani täheldati 12 patsiendil 22-st [hinnatavate genotüüpiliste andmetega ravigeelselt ja E/C/F/TAF-ravile mitteallunud isolaatidelt (12 patsienti 866-st, 1,4%)] ühte või enamat primaarset, elvitegraviiri, emtritsitabiini või tenofoviiralafenamiidi resistentsusega seotud mutatsiooni võrreldes 12 isolaadiga 20-st ravile mitteallunud isolaadist E/C/F/TDF-rühma kuulunud hinnatavate genotüüpiliste andmetega patsientidel (12 patsienti 867-st, 1,4%). E/C/F/TAF-rühma kuulunud patsientidel tekkisid mutatsioonid M184V/I (n = 11) ja K65R/N (n = 2) pöörtranskriptaasis ning T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) ja N155H (n = 2) integraasis. E/C/F/TDF-rühma kuulunud 12 väljakujunenud resistentsusega patsiendi HIV-1 isolaatides tekkisid mutatsioonid M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) ja L210W (n = 1) pöörtranskriptaasis ning E92Q/V (n = 4) ja Q148Q/R (n = 2) ning N115H/S (n = 3) integraasis. Mõlema ravirühma patsientidel, kellel tekkisid enamike HIV-1 isolaatide resistentsuse mutatsioonid elvitegraviirile integraasis, tekkisid resistentsuse mutatsioonid emtritsitabiinile ka pöörtranskriptaasis.

Samaaegse HIV- ja HBV-infektsiooniga patsiendid

Kliinilises uuringus HIV virooloogiliselt supresseeritud patsientidega, kellel oli samaaegne krooniline B-hepatiidi infektsioon ja kellele manustati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi koos elvitegraviiri

ja kobitsistaadiga fikseeritud annustes kombineeritud tabletina (E/C/F/TAF) 48 nädala jooksul (GS-US-292-1249, n = 72), vastasid kaks patsienti resistentsusanalüüsi tingimustele. Neil kahel patsiendil ei leitud HIV-1 ega HBV puhul aminohapete asendusi seoses resistentsusega E/C/F/TAF-i ühegi komponendi suhtes.

Ristresistentsus HIV-1-infektsiooniga, varem ravimata või viroloogilise supressiooniga patsientidel
Emtritsitabiiniresistentsed M184V/I substitutsiooniga viirused on ristresistentsed lamivudiini suhtes, kuid säilib tundlikkus didanosini, stavudiini, tenofoviiri ja zidovudiini suhtes.

K65R ja K70E mutatsioonide tulemusel väheneb tundlikkus abakaviiri, didanosini, lamivudiini, emtritsitabiini ja tenofoviiri suhtes, kuid säilib tundlikkus zidovudiini suhtes.

T69S topeltinsertsiooni mutatsiooni või Q151M mutatsioonikompleksiga (sh K65R) mitme nukleosiidi suhtes resistentsel HIV-1-l oli vähenenud tundlikkus tenofoviiralafenamiidile.

Kliinilised andmed

Descovy efektiivsus- ja ohutusuringuid varem ravimata patsientidel ei ole läbi viidud.

Descovy kliiniline efektiivsus tehti kindlaks uuringutes, kus emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi manustati koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga E/C/F/TAF.

Varem ravimata HIV-1-infektsiooniga patsiendid

Uuringutes GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 randomiseeriti patsiendid suhtes 1:1 saama kas 200 mg emtritsitabiini ja 10 mg tenofoviiralafenamiidi (n = 866) üks kord ööpäevas või 200 mg emtritsitabiini + 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina) (n = 867) üks kord ööpäevas, mõlemat anti koos 150 mg elvitegraviiri + 150 mg kobitsistaadi fikseeritud annustes kombineeritud tabletiga. Keskmine vanus oli 36 aastat (vahemikus 18...76), 85% olid meessoost, 57% valgenahalised, 25% mustanahalised ja 10% asiaadid. Üheksateist protsenti patsientidest määratleti kui hispaanlased/latiinod. Keskmine uuringueelne HIV-1 RNA-sisaldus vereplasmas oli 4,5 log₁₀ koopiat/ml (vahemik 1,3...7,0) ja 23% oli uuringueelne viiruskoormus > 100 000 koopiat/ml. Keskmine uuringueelne CD4+ rakkude arv oli 427 rakku/mm³ (vahemik 0...1360) ja 13% oli CD4+ rakkude arv < 200 rakku/mm³.

Võrrelduna E/C/F/TDF-iga, demonstreeris E/C/F/TAF HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml saavutamisel statistilist paremust 144. nädalal. Erinevus oli 4,2% (95% usaldusvahemik: 0,6% kuni 7,8%). Ravitulemuste koondandmed 48. ja 144. nädalal on toodud tabelis 4.

Tabel 4. Uuringutes GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 48. ja 144.^{a,b} nädalal kogutud viroloogiliste tulemusnäitajate koondandmed

	48. nädal		144. nädal	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	92%	90%	84%	80%
Ravirühmade erinevus	2,0% (95% usaldusvahemik: -0,7...4,7%)		4,2% (95% usaldusvahemik: 0,6...7,8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml^c	4%	4%	5%	4%
48. ja 144. nädalal viroloogilised andmed puuduvad	4%	6%	11%	16%
Uuringuravimi võtmine katkestatud kõrvaltoime või surma tõttu ^d	1%	2%	1%	3%
Uuringuravimi võtmine katkestatud muudel põhjustel ja viimane saadaolev HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^c	2%	4%	9%	11%

	48. nädal		144. nädal	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	1%	< 1%	1%	1%
Patsientide osakaal (%), kelle HIV-1 RNA oli < 50 koopiat/ml, alarühmade lõikes				
Vanus				
< 50 aastat	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 aastat	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Sugu				
Mees	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Naine	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Rass				
Mustanahaline	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Mitte-mustanahaline	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Ravieelne viiruskoormus				
≤ 100 000 koopiat/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100 000 koopiat/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Ravieelne CD4+ rakkude arv				
< 200 rakku/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 rakku/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
HIV-1 RNA < 20 koopiat/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Ravi erinevus	0,4% (95% usaldusvahemik: -3,0% kuni 3,8%)		5,4% (95% usaldusvahemik: 1,5% kuni 9,2%)	

E/C/F/TAF = elvitegraviiir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

E/C/F/TDF = elvitegraviiir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilfumaraat

- a 48. nädala andmete kogumise aeg jäi vahemikku 294...377. päev (kaasa arvatud); 144. nädala andmete kogumise aeg jäi vahemikku 966...1049. päev (kaasa arvatud).
- b Mõlemas uuringus klassifitseeriti patsiendid ravieelse HIV-1 RNA (≤ 100 000 koopiat/ml, > 100 000 koopiat/ml kuni ≤ 400 000 koopiat/ml või > 400 000 koopiat/ml), CD4+ rakkude arvu (< 50 rakku/μl, 50...199 rakku/μl või ≥ 200 rakku/μl) ja piirkonna (Ameerika Ühendriikides või väljaspool) põhjal.
- c Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kellel oli 48. või 144. nädalal ≥ 50 koopiat/ml; patsiendid, kelle varajane katkestamine oli tingitud tõhususe puudumisest või kadumisest; patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine ja kelle viraalne väärtus katkestamise ajal oli ≥ 50 koopiat/ml.
- d Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kes katkestasid osalemise kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel, alates 1. päevast kogu andmete kogumise ajal, kui spetsifitseeritud andmete kogumise ajal ei tuvastatud ravi viroloogilisi andmeid.
- e Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine, nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrollile mitteilmumine jne.

CD4+ rakkude arvu keskmine tõus võrreldes ravieelsete näitajatega oli 48. nädalal E/C/F/TAF-i saanud patsientidel 230 rakku/mm³ ja E/C/F/TDF-i saanud patsientidel 211 rakku/mm³ (p = 0,024) ning 144. nädalal E/C/F/TAF-i saanud patsientidel 326 rakku/mm³ ja E/C/F/TDF-i saanud patsientidel 305 rakku/mm³ (p = 0,06).

Descovy kliiniline efektiivsus varem ravimata patsientidel tehti kindlaks ka uuringus emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidiga (10 mg), mida anti koos fikseeritud annustes darunaviiri (800 mg) ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga (D/C/F/TAF). Uuringus GS-US-299-0102 randomiseeriti patsiendid suhtes 2:1 saama kas fikseeritud annuses D/C/F/TAF-i kombinatsiooni üks kord ööpäevas (n = 103) või darunaviiri ja kobitsistaati ja emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati üks kord ööpäevas (n = 50). Patsientide osakaalud, kes saavutasid HIV-1 RNA sisalduse plasmas < 50 koopiat/ml ja < 20 koopiat/ml on toodud tabelis 5.

Tabel 5: Uuringu GS-US-299-0102 viroloogilised tulemusnäitajad 24. ja 48. nädal^a

	24. nädal		48. nädal	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunaviir, kobitsistaat ja emtritsitabiin/tenofoviir rdisoproksiilfumaraat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunaviir, kobitsistaat ja emtritsitabiin/tenofoviir rdisoproksiilfumaraat (n = 50)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	75%	74%	77%	84%
Ravirühmade erinevus	3,3% (95% usaldusvahemik: -11,4...18,1%)		-6,2% (95% usaldusvahemik: -19,9...7,4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml^b	20%	24%	16%	12%
48. nädalal viroloogilised andmed puuduvad	5%	2%	8%	4%
Uuringuravimi võtmise katkestatud kõrvaltoime või surma tõttu ^c	1%	0	1%	2%
Uuringuravimi võtmise katkestatud muudel põhjustel ja viimane saadaolev HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^d	4%	2%	7%	2%
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	0	0	0	0
HIV-1 RNA ≥ 20 koopiat/ml	55%	62%	63%	76%
Ravirühmade erinevus	-3,5% (95% usaldusvahemik: -19,8...12,7%)		-10,7% (95% usaldusvahemik: -26,3...4,8%)	

D/C/F/TAF = darunaviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

a 48. nädala andmete kogumise aeg jäi vahemikku 294...377. päev (kaasaarvatud).

b Siia kuuluvad muu hulgas patsiendid, kellel oli 48. nädalal ≥ 50 koopiat/ml; patsiendid, kelle varajane katkestamine oli tingitud tõhususe puudumisest või kadumisest; patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine ja kelle viraalne väärtus katkestamise ajal oli ≥ 50 koopiat/ml.

c Siia kuuluvad muu hulgas patsiendid, kes katkestasid osalemise kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel, alates 1. päevast kogu andmete kogumise ajal, kui spetsifitseeritud andmete kogumise ajal ei tuvastatud ravi viroloogilisi andmeid.

d Siia kuuluvad muu hulgas patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine, vaid nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrollile mitteilmumine jne.

Viroloogilise supressiooniga HIV-1-infektsiooniga patsiendid

Uuringu GS-US-311-1089 raames toimunud randomiseeritud topeltpimedas uuringus viroloogiliselt supresseeritud HIV-1-infektsiooniga täiskasvanutel (n = 663) hinnati emtritsitabiinilt/tenofoviirdisoproksiilfumaraadilt Descovy'le ülemineku efektiivsust ja ohutust kolmanda retroviirusvastase ravimi jätkuval kasutamisel. Patsiendid pidid olema uuringueelse raviskeemiga stabiilselt supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) vähemalt 6 kuud ja enne uuringusse registreerumist oli neil HIV-1 ilma resistentsuse mutatsioonideta emtritsitabiini või tenofoviiralafenamiidi suhtes. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 kas uuringueelselt Descovy'le üleminekurühma (n = 333) või jääma uuringueelse emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldava raviskeemi juurde (n = 330). Patsiendid stratifitseeriti eelneva raviskeemi kolmanda ravimi klassi alusel. Uuringueelselt said 46% patsientidest emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati kombinatsioonis võimendatud PI-ga ja 54% patsientidest emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati kombinatsioonis võimendamata kolmanda ravimiga.

Uuringu GS-US-311-1089 tulemusnäitajad 48 ja 96 nädala jooksul on esitatud tabelis 6.

Tabel 6: Uuringu GS-US-311-1089 viroloogilised tulemusnäitajad 48. nädalal^a ja 96. nädalal^b

	48. nädal		96. nädal	
	Descovy't sisaldav raviskeem (n = 333)	Emtritsitabiini/tenofoviirdisoprok siilfumaraati sisaldav raviskeem (n = 330)	Descovy't sisaldav raviskeem (n = 333)	Emtritsitabiini/tenofoviirdisoprok sisaldav raviskeem (n = 330)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	94%	93%	89%	89%
Ravirühmade erinevus	1,3% (95% usaldusvahemik: -2,5...5,1%)		-0,5% (95% usaldusvahemik: -5,3%...4,4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml^c	< 1%	2%	2%	1%
48. või 96. nädalal viroloogilised andmed puuduvad	5%	5%	9%	10%
Uuringuravimi võtmine katkestatud kõrvaltoime või surma tõttu ^d	2%	1%	2%	2%
Uuringuravimi võtmine katkestatud muudel põhjustel ja viimane saadaolev HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^e	3%	5%	7%	9%
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	< 1%	0	0	< 1%
Patsientide osakaal (%), kelle HIV-1 RNA oli eelneva raviskeemi tulemusel < 50 koopiat/ml				
Võimendatud PI-d	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Muud kolmandad ravimid	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

PI = proteaasi inhibiitor

a 48. nädala andmete kogumise aeg jäi vahemikku 294...377. päev (kaasaarvatud).

b 96. nädala andmete kogumise aeg jäi vahemikku 630...713. päev (kaasaarvatud).

c Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kellel oli 48. või 96. nädalal ≥ 50 koopiat/ml; patsiendid, kelle varajane katkestamine oli tingitud tõhususe puudumisest või kadumisest; patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine ja kelle viraalne väärtus katkestamise ajal oli ≥ 50 koopiat/ml.

d Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kes katkestasid osalemise kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel, alates 1. päevast kogu andmete kogumise ajal, kui spetsifitseeritud andmete kogumise ajal ei tuvastatud ravi viroloogilisi andmeid.

e Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine, nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrollile mitteilmumine jne.

Uuringus GS-US-311-1717 randomiseeriti abakaviiri/lamivudiini sisaldava raviskeemiga vähemalt 6 kuud viroloogiliselt supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) patsiendid suhtes 1:1 kas Descovy'le üleminekurühma koos uuringueelse kolmanda ravimi jätkuva kasutamisega (n = 280) või jääma uuringueelse abakaviiri/lamivudiini sisaldava raviskeemi juurde (n = 276).

Patsiendid stratifitseeriti eelneva raviskeemi kolmanda ravimi klassi alusel. Uuringueelselt said 30% patsientidest abakaviiri/lamivudiini kombinatsioonis võimendatud proteaasi inhibiitoriga ja 70% patsientidest abakaviiri/lamivudiini kombinatsioonis võimendamata kolmanda ravimiga. 48. nädala viroloogilised tulemusnäitajad olid järgmised. Descovy't sisaldava raviskeemiga patsiendid: 89,7% (227 patsienti 253-st); abakaviiri/lamivudiini sisaldava raviskeemiga patsiendid: 92,7% (230 patsienti 248-st). Üleminek Descovy't sisaldavale raviskeemile ei olnud 48. nädalal HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml säilitamise osas halvem, kui jäämine esialgsele abakaviiri/lamivudiini sisaldavale raviskeemile.

Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega HIV-1-infektsiooniga patsiendid

Uuringu GS-US-292-0112 raames hinnati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi efektiivsust ja ohutust avatud kliinilises uuringus, milles 242 HIV-1-infektsiooni ja kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (eGFR_{CG}: 30...69 ml/min) patsienti viidi üle emtritsitabiinile ja tenofoviiralafenamiidile (10 mg), mida anti koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Patsiendid olid viroloogiliselt supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) vähemalt 6 kuud enne üleminekut.

Keskmine vanus oli 58 aastat (vahemikus 24...82), kusjuures 63 patsienti (26%) olid ≥ 65-aastased. Seitsekümmend üheksa protsenti olid meessoost, 63% valgenahalised, 18% mustanahalised ja 14% asiaadid. Kolmteist protsenti patsientidest määratleti kui hispaanlased/latiinod. Uuringueelne eGFR-i mediaan oli 56 ml/min ja 33%-l patsientidest oli eGFR 30...49 ml/min. Uuringueelne keskmine CD4+ rakkude arv oli 664 rakku/mm³ (vahemikus 126...1813).

144. nädalal püsis 83,1% patsientidest (197/237) pärast üleminekut emtritsitabiinile ja tenofoviiralafenamiidile, mida anti koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga, HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml.

Uuringu GS-US-292-1825 hinnati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi efektiivsust ja ohutust, manustades neid koos fikseeritud annusega elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga üksiku grupi avatud kliinilises uuringus, milles osalesid 55 HIV-1'ga nakatunud täiskasvanut, kellel oli lõppstaadiumis neeruhaigus (eGFR_{CG} < 15 ml/min) ja kes said kroonilist hemodialüüsi vähemalt 6 kuud, enne kui toimus üleminek emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi manustamisele koos fikseeritud annusega elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Patsiente supresseeriti viroloogiliselt (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) vähemalt 6 kuud enne üleminekut.

Keskmine vanus oli 48 aastat (vahemikus 23...64). Seitsekümmend kuus protsenti olid mehed, 82% olid mustanahalised ja 18% heledanahalised. Viisteist protsenti patsientidest identifitseeriti hispaanlaste/latiinodena. Keskmine algne CD4 + rakkude arv oli 545 rakku/mm³ (vahemikus 205...1473). 48. nädalal säilis 81,8%-l (45/55 patsienti) HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml pärast üleminekut emtritsitabiinile ja tenofoviiralafenamiidile, mida manustati koos fikseeritud annusega elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Patsientidel, kellel toimus üleminek, ei esinenud kliiniliselt olulisi muutusi tühja kõhu lipiidide laboratoorses testides.

Samaaegse HIV- ja HBV-infektsiooniga patsiendid

Avatud uuringus GS-US-292-1249 hinnati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi efektiivsust ja ohutust manustamisel koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga fikseeritud annustes kombineeritud tabletina (E/C/F/TAF) täiskasvanud patsientidel, kellel oli samaaegne HIV-1 ja kroonilise B-hepatiidi infektsioon. 69 patsienti 72-st sai eelnevalt TDF-i sisaldavat retroviirusvastast ravi. Ravi alustamisel E/C/F/TAF-iga oli 72-l patsiendil olnud HIV supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) vähemalt 6 kuu jooksul koos HBV DNA supressiooniga või ilma ja kompenseeritud maksafunktsioon. Keskmine vanus oli 50 aastat (vahemikus 28...67), 92% patsientidest olid meessoost, 69% valgenahalised, 18% mustanahalised ja 10% asiaadid. Keskmine uuringueelne CD4+ rakkude arv oli 636 rakku/mm³ (vahemikus 263...1498). 86%-l patsientidest (62/72) oli HBV supresseeritud (HBV DNA < 29 RÜ/ml) ja 42% (30/72) olid uuringueelselt HBeAg-positiivsed.

Uuringueelselt HBeAg-positiivsetest patsientidest saavutas 1/30-st (3,3%) 48. nädalaks serokonversiooni anti-HBe-le. Uuringueelselt HBsAg-positiivsetest patsientidest saavutasid 3/70-st (4,3%) 48. nädalaks serokonversiooni anti-HBs-ile.

48. nädalal püsis 92%-l patsientidest (66/72) HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml pärast üleminekut ravile emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidiga, mida manustati koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga fikseeritud annustes kombineeritud tabletina. CD4+ rakkude arvu keskmine muutus uuringueelsega võrreldes oli 48. nädalaks -2 rakku/mm³. 92%-l patsientidest (66/72 patsienti) oli HBV DNA < 29 RÜ/ml, kasutades 48. nädalal analüüsi põhimõttel puudumine = ebaõnnestumine. 62-st patsiendist, kellel oli olnud HBV uuringueelselt supresseeritud, püsis 59-l supressioon ja kolme patsiendi andmed puudusid. 10-st patsiendist, kellel ei olnud uuringueelselt olnud HBV

supresseeritud (HBV DNA \geq 29 RÜ/ml), tekkis 7-l supressioon, kahel jäi haigus tuvastatuks ja ühe andmed puudusid.

Kliinilised andmed E/C/F/TAF-i kasutamise kohta samaaegse HIV/HBV-infektsiooniga patsientidel, keda ei ole varem ravitud, on piiratud.

Muutused luu mineraalse tiheduse näitajates

Uuringutes varem ravimata patsientidega seostati emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi, mida anti koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga, luu mineraalse tiheduse (LMT), mõõdetud puusast (keskmine muutus: -0,8% vs. -3,4%, $p < 0,001$) ja lülisamba lumbaalosast (keskmine muutus: -0,9% vs. -3,0%, $p < 0,001$) kahe footoniga röntgenabsorptsiomeetriaga (DXA-analüüs) väiksema vähenemisega pärast 144-nädalast ravi, võrreldes E/C/F/TDF-iga. Eraldi uuringus, milles emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi anti koos darunaviiri ja kobitsistaadiga fikseeritud annustes kombineeritud tabletiga, seostati samuti LMT-näitajate väikest paranemist (mõõdetud puusast ja lülisamba lumbaalosast DXA-analüüsi abil) 48 ravinädala jooksul võrreldes darunaviiri, kobitsistaadi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga.

Virooloogilise supressiooniga täiskasvanud patsientide uuringus täheldati LMT-näitajate paranemist 96 nädala jooksul pärast üleminekut TDF-i sisaldavalt raviskeemilt Descovy't sisaldavale raviskeemile võrreldes minimaalsete muutustega TDF-i sisaldava raviskeemi jätkamisel; seda mõõdeti puusa (keskmine muutus algtasemega võrreldes 1,9% vs -0,3%, $p < 0,001$) ja lülisamba nimmepiirkonna (keskmine muutus algtasemega võrreldes 2,2% vs -0,2%, $p < 0,001$) DXA-analüüsiga.

Virooloogilise supressiooniga täiskasvanud patsientide uuringus ei täheldatud LMT-näitajate olulist muutust 48 nädala jooksul pärast abakaviiri/lamivudiini sisaldavalt raviskeemilt Descovy'le üleminekul võrreldes abakaviiri/lamivudiini sisaldava raviskeemi jätkamisel; seda mõõdeti puusaluu (keskmine muutus algtasemega võrreldes 0,3% vs 0,2%, $p = 0,55$) ja lülisamba (keskmine muutus algtasemega võrreldes 0,1% vs $< 0,1\%$, $p = 0,78$) DXA-analüüsiga.

Muutused neerufunktsiooni näitajates

Uuringutes varem ravimata patsientidega seostati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi, mida anti koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga 144 nädala jooksul, väiksemat toimet neerufunktsiooni ohutusparameetritele (pärast 144-nädalast ravi mõõdetud eGFR_{CG} ning uriini valgusisalduse ja kreatiniini suhe ning pärast 96-nädalast ravi uriini albumiinisalduse ja kreatiniini suhe), võrreldes E/C/F/TDF-iga. 144 ravinädala jooksul ei katkestanud ükski uuringus osaleja E/C/F/TDF-ravi ravist tingitud neerufunktsiooni kõrvalnähu tõttu võrreldes 12 uuringus osalejaga, kes katkestasid E/C/F/TDF-ravi ($p < 0,001$).

Eraldi uuringus varem ravimata patsientidega seostati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi, mida anti koos fikseeritud annustes darunaviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga, väiksema toimega neerufunktsiooni ohutusparameetritele 48 ravinädala jooksul võrreldes darunaviiri ja kobitsistaadiga, mida anti koos emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga (vt ka lõik 4.4).

Virooloogilise supressiooniga täiskasvanud patsientide uuringus olid tubulaarse proteiinuuria esialgsed näitajad sarnased patsientidel, kes viidi üle Descovy't sisaldavale raviskeemile, ja patsientidel, kes jäid abakaviiri/lamivudiini sisaldavale raviskeemile. 48. nädalal oli uriini retinooli siduva valgu ja kreatiniini suhte mediaanne muutus 4% Descovy rühma patsientidel ja 16% patsientidel, kes jäid abakaviiri/lamivudiini sisaldavale raviskeemile, ning uriini beeta-2 mikroglobuliini ja kreatiniini suhe oli 4% vs 5%.

Lapsed

Uuringu GS-US-292-0106 raames hinnati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat avatud uuringus, kus 50 HIV-1-infektsiooniga, varem ravimata noorukid said emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi (10 mg), mida anti koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Patsientide keskmine vanus oli 15 aastat (vahemikus 12...17) ja

56% olid naissoost, 12% olid asiaadid ja 88% olid mustanahalised. Uuringueelne HIV-1 RNA plasmasisalduse mediaan oli 4,7 log₁₀ koopiat/ml, CD4+ rakkude arvu mediaan oli 456 rakku/mm³ (vahemikus 95...1110) ja CD4+% mediaan 23% (vahemikus 7...45%). Kokku 22% patsientidest oli uuringueelne HIV-1 RNA plasmas > 100 000 koopiat/ml. 48. nädalaks saavutas 92% (46/50) HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml, sarnaselt varem ravimata HIV-1-infektsiooniga täiskasvanud patsientidel läbiviidud uuringutes saadud ravivastustega. 48. nädalal oli keskmine tõus CD4+ rakkude arvus võrreldes ravieelsete näitajatega 224 rakku/mm³. 48 nädala jooksul viroloogilise resistentsuse tekkimist E/C/F/TAF-ile ei tuvastatud.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Descovy'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-1-infektsiooni ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub emtritsitabiin kiiresti ja ulatuslikult, maksimaalseid plasmakontsentratsioone täheldati 1...2 tundi pärast manustamist. Pärast emtritsitabiini mitme annuse suukaudset manustamist 20 HIV-1-infektsiooniga patsiendile, oli (keskmine ± standardhälve) emtritsitabiini maksimaalne tasakaalukontsentratsioon vereplasmas (C_{max}) $1,8 \pm 0,7$ µg/ml ja süsteemne ekspositsioon 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (AUC) oli $10,0 \pm 3,1$ µg•h/ml. 24 tundi pärast manustamist võrdus keskmine minimaalne tasakaalukontsentratsioon vereplasmas HIV-1-vastase aktiivsuse keskmise IC₉₀ väärtusega *in vitro* või oli sellest suurem.

Emtritsitabiini manustamine koos toiduga ei mõjutanud emtritsitabiini süsteemset ekspositsiooni.

Pärast toidu manustamist täheldati tervetel patsientidel maksimaalseid plasmakontsentratsioone ligikaudu 1 tund pärast tenofoviiralafenamiidi manustamist F/TAF-i (25 mg) või E/C/F/TAF-i (10 mg) kujul. Täis kõhuga, pärast 25 mg tenofoviiralafenamiidi üksikannuse manustamist Descovy osana, oli keskmine C_{max} ja AUC_{last} (keskmine ± standardhälve) vastavalt $0,21 \pm 0,13$ µg/ml ja $0,25 \pm 0,11$ µg•h/ml. Pärast 10 mg tenofoviiralafenamiidi üksikannuse manustamist E/C/F/TAF-i osana, oli keskmine C_{max} ja AUC_{last} vastavalt $0,21 \pm 0,10$ µg/ml ja $0,25 \pm 0,08$ µg•h/ml.

Võrreldes paastutingimustega vähenes tenofoviiralafenamiidi manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega (~800 kcal, 50% rasva) tenofoviiralafenamiidi C_{max} (15...37%) ja suurenes AUC_{last} (17...77%).

Jaotumine

In vitro oli emtritsitabiini seondumine inimese plasmavalkudega < 4% ja ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 0,02...200 mikrogrammi/ml. Maksimaalse plasmakontsentratsiooni hetkel oli keskmine plasma ja vere ravimikontsentratsioonide suhe ~ 1,0 ja keskmine seemnevedeliku ja plasma ravimikontsentratsioonide suhe ~ 4,0.

In vitro on tenofoviiri seondumine inimese plasmavalkudega < 0,7% ja ei sõltu kontsentratsioonist vahemikus 0,01...25 mikrogrammi/ml. Kliiniliste uuringute käigus kogutud proovides oli tenofoviiralafenamiidi *ex vivo* seondumine inimese plasmavalkudega ligikaudu 80%.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud on näidanud, et emtritsitabiin ei inhibeerinud inimese CYP ensüüme. Pärast [¹⁴C]-emtritsitabiini manustamist väljus kogu emtritsitabiini annus uriiniga (~ 86%) ja väljaheidetega (~ 14%). Kolmteist protsenti annusest väljus uriiniga kolme oletatava metaboliidina. 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). Teisi metaboliite ei tuvastatud.

Inimestel on tenofoviiralafenamiidi peamine eritumistee metabolism; selle vahendusel eritub > 80% suukaudsest annusest. *In vitro* uuringutes on selgunud, et tenofoviiralafenamiidid metaboliseerub PBMC-des (sh lümfotsüüdid ja muud HIV sihtrakud) ja makrofaagides katepsiin A vahendusel ning hepatotsüütides karboksüülesteras-1 vahendusel tenofoviiriks (peamine metaboliit). *In vivo*, tenofoviiralafenamiidid hüdrolüüsitakse rakkudesiseselt tenofoviiriks (peamine metaboliit), mis fosforüülitakse seejärel aktiivseks metaboliidiks – tenofoviirdifosfaadiks. Inimestel läbi viidud kliinilistes uuringutes oli pärast 10 mg tenofoviiralafenamiidi suukaudset manustamist (koos emtritsitabiini ja elvitegraviiri ja kobitsistaadiga) tenofoviirdifosfaadi kontsentratsioon PBMC-des > 4 korda kõrgem ja tenofoviiri kontsentratsioon plasmas > 90% madalam kui E/C/F/TDF osana 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina) suukaudsel manustamisel (koos emtritsitabiini ja elvitegraviiri ja kobitsistaadiga).

In vitro, tenofoviiralafenamiidid ei metaboliseeru CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6 vahendusel. Tenofoviiralafenamiidid metaboliseerub minimaalselt CYP3A4 vahendusel. Koosmanustamine mõõduka tugevusega CYP3A proovindutseerija efaviirensiga ei mõjutanud oluliselt tenofoviiralafenamiidi kontsentratsiooni. Pärast tenofoviiralafenamiidi manustamist ilmnes plasma [¹⁴C]-radioaktiivsuse ajast sõltuv profiil tenofoviiralafenamiidi kui kõige arvukama liigiga esimese mõne tunni jooksul ja kusihappega kogu ülejäänud ajal.

Eritumine

Emtritsitabiin eritub peamiselt neerude kaudu, kusjuures umbes 86% annusest eritub uriini ja umbes 14% roojaga. Kolmteist protsenti emtritsitabiini annusest esines uriinis kolme metaboliidina. Emtritsitabiini süsteemne kliirens oli keskmiselt 307 ml/min. Pärast suukaudset manustamist on emtritsitabiini eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 10 tundi.

Intaktse tenofoviiralafenamiidi eritumine neerude kaudu on vähemtähtis metaboolne rada; < 1% annusest eritub uriiniga. Tenofoviiralafenamiidid eritub peamiselt pärast tenofoviiriks metaboliseerumist. Tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri plasma poolväärtusaja mediaan on vastavalt 0,51 ja 32,37 tundi. Tenofoviir eritub renaalset nii glomerulaarfiltratsiooni kui ka aktiivse tubulaarse sekretsiooni vahendusel.

Farmakokineetika erirühmadel

Vanus, sugu ja etniline kuuluvus

Emtritsitabiini ega tenofoviiralafenamiidi farmakokineetikas ei ole täheldatud vanusest, soost ega etnilisest kuuluvusest tingitud kliiniliselt olulisi erinevusi.

Lapsed

Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi (manustatuna koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga) kontsentratsioonid 24 noorukil vanuses 12 kuni < 18 aastat, kes said uuringus GS-US-292-0106 emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi, mida manustati koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga, sarnanesid varem ravimata täiskasvanute kontsentratsioonidele (tabel 7).

Tabel 7. Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi farmakokineetika retroviirusvastase raviga varem ravimata noorukitel ja täiskasvanutel

	Noorukid			Täiskasvanud		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14,424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11,714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2,265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2,056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiidifumaraat

FTC = emtritsitabiin; TAF = tenofoviiralafenamiidifumaraat; TFV = tenofoviir

N/A = ei ole kohaldatav

Andmed on väljendatud keskmistena (% CV).

a n = 24 noorukit (GS-US-292-0106); n = 19 täiskasvanut (GS-US-292-0102)

b n = 23 noorukit (GS-US-292-0106, rühma farmakokineetiline analüüs)

c n = 539 (TAF) või 841 (TFV) täiskasvanut (GS-US-292-0111 ja GS-US-292-0104, rühma farmakokineetiline analüüs)

Neerufunktsiooni kahjustus

Tervete patsientide ja raske neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline CrCl \geq 15 ml/min ja $<$ 30 ml/min) patsientide võrdlusel tenofoviiralafenamiidi 1. faasi uuringus ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi ei tenofoviiralafenamiidi ega tenofoviiri farmakokineetikas. Eraldi ainult emtritsitabiini 1. faasi uuringus oli raske neerukahjustusega (hinnanguline CrCl $<$ 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) patsientidel keskmine süsteemne emtritsitabiini ekspositsioon suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutust raske neerukahjustusega patsientidel (hinnanguline CrCl \geq 15 ml/min ja $<$ 30 ml/min) ei ole tõestatud.

Emtritsitabiini ja tenofoviiri ekspositsioonid 12 lõppstaadiumis neeruhaigusega (hinnanguline CrCl $<$ 15 ml/min) ja kroonilisel hemodialüüsil olevatel patsientidel, kes said emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi fikseeritud annusega elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga (E/C/F/TAF) uuringus GS-US-292-1825, olid oluliselt kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Lõppstaadiumis neeruhaigusega ja kroonilist hemodialüüsi saavatel patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi tenofoviiralafenamiidi farmakokineetikas võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi koos elvitegraviiri + kobitsistaadiga fikseeritud annustega kombineeritud tabletina saanud lõppstaadiumis neeruhaigusega ja kroonilist hemodialüüsi saavatel patsientidel uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 4.8).

Emtritsitabiini või tenofoviiralafenamiidi kasutamise kohta lõppstaadiumis neeruhaigusega (hinnanguline CrCl $<$ 15 ml/min) patsientidel, kes ei saa kroonilist hemodialüüsi, ei ole farmakokineetilisi andmeid. Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutust nende patsientide puhul ei ole tõestatud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Emtritsitabiini farmakokineetikat maksafunktsiooni kahjustustega patsientidel ei ole uuritud, kuid kuna emtritsitabiini maksaensüümide poolt oluliselt ei metaboliseerita, on maksafunktsiooni kahjustuse mõju arvatavalt piiratud.

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei täheldatud tenofoviiralafenamiidi või selle metaboliidi tenofoviiri farmakokineetika kliiniliselt olulisi muutusi. Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri kontsentratsioonid vereplasmas kokku väiksemad kui normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatel. Valkudega seonduvuse suhtes korrigeerituna on seondumata (vaba) tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioonid raske maksakahjustuse ja normaalse maksafunktsiooni korral sarnased.

Samaaegne B- või C-hepatiidi viirusinfektsioon

Samaaegse HBV- või HCV-ga patsientidel ei ole emtritsitabiini ega tenofoviiralafenamiidi farmakokineetikat põhjalikult uuritud

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Emtritsitabiini farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Hiirtel ja rottidel on emtritsitabiini kasutamisel täheldatud vähest kartsinogeenset potentsiaali.

Tenofoviiralafenamiidi mittekliinilistes uuringutes rottide ja koertega selgus, et toksilisuse peamised sihtorganid olid luud ja neerud. Luutoksilisust täheldati LMT vähenemisena rottidel ja koertel tenofoviiri kontsentratsioonide juures, mis on vähemalt neli korda suuremad kui eeldatavad Descovy manustamisjärgsed kontsentratsioonid. Koertel ilmnes silmas minimaalne histiotsüütide infiltratsioon tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri kontsentratsioonide juures, mis on vastavalt ligikaudu 4 ja 17 korda suuremad kui eeldatavad Descovy manustamisjärgsed kontsentratsioonid.

Konventsionaalsetes genotoksilisuse uuringutes ei täheldatud tenofoviiralafenamiidi mutageensust ega klastogeensust.

Kuna rottidel ja hiirtel on tenofoviiri kontsentratsioon pärast tenofoviiralafenamiidi kasutamist madalam kui tenofoviirdisoproksiilfumaraadi kasutamisel, viidi kartsinogeensuse uuringud ja peri-postnataalse toksilisuse uuring läbi ainult tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga. Kartsinogeensuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse konventsionaalsed uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsioonitoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega ei näidanud mingit mõju paaritumisele, viljakusele, tiinusele või loote parameetritele. Siiski vähendas emasloomale toksilisust põhjustavates annustes tenofoviirdisoproksiilfumaraat peri-postnataalse toksilisuse uuringus järglaste elulemusindeksit ja kaalu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Tableti õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid
Makrogool 3350
Talk
Raudoksiid, must (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on varustatud polüpropüleenist lastekindla keermekorgiga, suletud alumiiniumfooliumist kattega ja sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pudel sisaldab desikanti (silikageel) ja polüesterspiraali.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga, ja välispakendid, mis sisaldavad 60 (2 pudelit, igas 30) ja 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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/1/16/1099/001
EU/1/16/1099/002
EU/1/16/1099/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. aprill 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11. veebruar 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK AAAA}

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Descovy 200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Sinised ristkülikukujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtmetega 12,5 mm x 6,4 mm, tableti ühel küljel on pimetrükk "GSI" ja tableti teisel küljel "225".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Descovy on näidustatud kombinatsioonis muude retroviirusvastaste ravimitega inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja noorukitel (vanuses 12 aastat ja vanemad, kehakaaluga vähemalt 35 kg) (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

Descovy't tuleb manustada tabelis 1 antud juhiste kohaselt.

Tabel 1: Descovy annus HIV-raviskeemi kolmanda ravimi järgi

Descovy annus	HIV-raviskeemi kolmas ravim (vt lõik 4.5)
Descovy 200/10 mg üks kord ööpäevas	atasanaviir koos ritonaviiri või kobitsistaadiga darunaviir koos ritonaviiri või kobitsistaadiga ¹ lopinaviir koos ritonaviiriga
Descovy 200/25 mg üks kord ööpäevas	dolutegraviir, efavirens, maravirok, nevirapiin, rilpiviriin, raltegraviir

¹ Varem ravimata osalejatel uuriti Descovy 200/10 mg kombinatsiooni 800 mg darunaviiri ja 150 mg kobitsistaadiga, mida manustati fikseeritud annustes kombineeritud tabletina, vt lõik 5.1.

Vahelejäänud annused

Juhul kui patsient jätab ühe Descovy annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 18 tundi, peab ta võimalikult ruttu võtma Descovy't ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Juhul kui Descovy võtmise tavapärasest ajast on möödunud rohkem kui 18 tundi, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

Juhul kui patsient oksendab kuni 1 tund pärast Descovy võtmist, tuleb võtta veel üks tablett.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole vaja Descovy annust korrigeerida (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Täiskasvanutel ega noorukitel (vanuses vähemalt 12 aastat ja kehakaaluga vähemalt 35 kg), kelle hinnanguline kreatiniini kliirens (CrCl) on ≥ 30 ml/min, ei ole vaja Descovy annust korrigeerida. Patsientidel, kelle hinnanguline kreatiniini kliirens langeb ravi ajal alla 30 ml/min, tuleb Descovy kasutamine lõpetada (vt lõik 5.2).

Kroonilist hemodialüüsi saavatel täiskasvanutel, kellel on lõppstaadiumis neeruhaigus (hinnanguline CrCl < 15 ml/min), ei ole Descovy annuse kohandamine vajalik; Descovy kasutamist neil patsientidel tuleb siiski üldjuhul vältida, kuid seda võib ettevaatlikult kasutada, kui sellest saadav potentsiaalne kasu ületab potentsiaalseid riske (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Hemodialüüsi päevadel tuleb Descovy't manustada pärast hemodialüüsi lõpetamist.

Descovy kasutamist tuleb vältida patsientidel, kelle hinnanguline CrCl on ≥ 15 ml/min ja < 30 ml/min, või < 15 ml/min nendel, kes ei saa kroonilist hemodialüüsi, kuna Descovy ohutus nendel patsiendirühmadel ei ole kindlaks tehtud.

Puuduvad andmed annustamissoovituste tegemiseks lõppstaadiumis neeruhaigusega alla 18-aastaste laste puhul.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja Descovy annust korrigeerida.

Lapsed

Descovy ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta või kehakaaluga < 35 kg ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Descovy't tuleb manustada üks tablett üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Kibeda maitse tõttu on soovitatav õhukese polümeerikattega tabletti mitte närida ega purustada.

Kui patsient ei ole suuteline tabletti tervelt alla neelama, siis võib selle pooleks teha ning mõlemad pooled järjest manustada, nii et kogu annus saab kohe võetud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Samaaegse B- või C-viirushepatiidi nakatunud HIV-patsiendid

Retroviirusvastast ravi saanud kroonilise B- või C-hepatiidi patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksakõrvaltoimete tekkeks.

Descovy ohutus ja efektiivsus samaaegse HIV-1- ja C-viirushepatiidi (HCV) nakkusega patsientidel ei ole tõestatud.

Tenofoviiralafenamiid on aktiivne B-viirushepatiidi (HBV) vastu. Descovy ravi katkestamine võib samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsientidel olla seotud hepatiidi raske ägenemisega. Samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsientidel tuleb Descovy ravi katkestamisel hoolikalt jälgida nii kliinilisi kui ka laboratoorseid näitajaid vähemalt mõned kuud pärast ravi katkestamist.

Maksahaigused

Descovy ohutust ja efektiivsust maksafunktsiooni olulise kahjustusega patsientidel ei ole tõestatud (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Olemasoleva maksakahjustusega, kaasa arvatud aktiivse kroonilise hepatiidiga, patsientidel esineb kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kahjustusi ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse ägenemise nähte, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase 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.

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärses 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 (hüpertoononia, krambihood, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on 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 retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase 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 kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavate näidete hulka kuuluvad tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni tingimustes on teatatud ka autoimmuunsetest häiretest (nagu Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), nende avaldumisaeg aga varieerub ning need sündmused võivad ilmneda mitmeid kuid pärast ravi alustamist.

Mutatsioonidega HIV-1-infektsiooniga patsiendid

Descovy kasutamisest tuleb hoiduda retroviirusvastast ravi saanud patsientidel, kelle HIV-1-l esineb K65R mutatsioon (vt lõik 5.1).

Kolmikravi nukleosiididega

Tenofoviirdisoproksiili kombineerimisel lamivudiini ja abakaviiriga ning ka lamivudiini ja didanosiiniga raviskeemis üks kord ööpäevas on teatud virooloogilise ebaõnnestumise suurest määraast ja resistentsuse tekkimisest varajases faasis. Samad probleemid võivad seetõttu ilmned Descovy manustamisel koos kolmanda nukleosiidi analoogiga.

Oportunistlikud infektsioonid

Descovy't või ükskõik millist teist retroviirusvastast ravi saavatel patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-infektsiooniga seotud tuisistused ning seetõttu peavad nad jääma HIV-ga seotud haigusi põdevate patsientide ravimise alal kogenud arstide kliinilise järelevalve alla.

Osteonekroos

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

Nefrotoksilisus

Turuletulekujärgselt on tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimite kasutamisel teatud neerukahjustuse, sealhulgas ägeda neerupuudulikkuse ja neerude proksimaalse tubulopaatia juhtudest. Tenofoviiralafenamiidi manustamise tõttu ei saa välistada potentsiaalset nefrotoksilisuse riski, mis on tingitud tenofoviiri pikaajalistest madalatest kontsentratsioonidest (vt lõik 5.3).

Enne Descovy'ga ravi alustamist või ravi alustades on soovitatav hinnata kõikidel patsientidel neerufunktsiooni ning ka ravi jooksul seda kõikidel patsientidel jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele. Patsientidel, kellel neerufunktsioon oluliselt väheneb või ilmnevad proksimaalse renaalse tubulopaatia sümptomid, tuleb kaaluda Descovy'ga ravi katkestamist.

Kroonilist hemodialüüsi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid

Lõppstaadiumis neeruhaigusega ja kroonilist hemodialüüsi saavatel patsientidel (hinnanguline CrCl < 15 ml/min) tuleb Descovy kasutamist üldjuhul vältida, kuid seda võib ettevaatlikult kasutada, kui sellest saadav potentsiaalne kasu ületab potentsiaalseid riske (vt lõik 4.2). Uuringus, milles kasutati kroonilist hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega (hinnanguline CrCl < 15 ml/min) HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis elvitegraviiri + kobitsistaadi fikseeritud annustega kombineeritud tabletina (E/C/F/TAF), püsis efektiivsus 48 nädala jooksul, kuid emtritsitabiini kontsentratsioon oli oluliselt kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Kuigi uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud, ei ole emtritsitabiini kontsentratsiooni tõusu tähendused teada (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Koosmanustamine teiste ravimitega

Descovy't ei ole soovitatav koosmanustada teatud krumbivastaste ravimitega (nt karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin), mükobakterite vastaste ravimitega (nt rifampitsiin, rifabutiin, rifapentiin), naistepuna ja HIV-i proteaasi inhibiitoritega (PI), v.a atasanaviir, lopinaviir ja darunaviir (vt lõik 4.5).

Descovy't ei tohi manustada samaaegselt tenofoviiralafenamiidi, tenofoviirdisoproksiili, emtritsitabiini, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili sisaldavate ravimitega.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Descovy’ t ei tohi manustada samaaegselt tenofoviiralafenamiidi, tenofoviirdisoproksiili, emtritsitabiini, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili sisaldavate ravimitega.

Emtritsitabiin

In vitro ja kliinilistes farmakokineetilistes ravimite koostoimete uuringutes on ilmnenud, et CYP-vahendatud koostoimete tõenäosus emtritsitabiini ja muude ravimite vahel on väike. Emtritsitabiini koosmanustamine ravimitega, mis erituvad aktiivse tubulaarse sekretsiooni teel, võib suurendada emtritsitabiini ja/või koosmanustatud ravimi kontsentratsiooni. Neerufunktsiooni aeglustavad ravimid võivad suurendada emtritsitabiini kontsentratsiooni.

Tenofoviiralafenamiid

Tenofoviiralafenamiidi transporterid on P-glükoproteiin (P-gp) ja rinnavähi resistentne valk (BCRP). Ravimid, mis mõjutavad tugevalt P-gp ja BCRP aktiivsust, võivad põhjustada muutusi tenofoviiralafenamiidi imendumises. Eeldatakse, et P-gp aktiivsust indutseerivad ravimid (nt rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, fenobarbitaal) vähendavad tenofoviiralafenamiidi imendumist, mille tagajärjel väheneb tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioon, mis võib kaasa tuua Descovy ravitoime kadumise ja resistentsuse väljakujunemise. Eeldatakse, et Descovy koosmanustamine muude P-gp ja BCRP aktiivsust inhibeerivate ravimitega (nt kobitsistaat, ritonaviir, tsüklosporiin) suurendab tenofoviiralafenamiidi imendumist ja plasmakontsentratsiooni. *In vitro* uuringu andmete põhjal ei suurenda tenofoviiralafenamiidi ja ksantiinoksüdaasi inhibiitorite (nt febeksostaat) koosmanustamine *in vivo* tenofoviiri süsteemset plasmakontsentratsiooni.

Tenofoviiralafenamiid ei inhibeeri ensüüme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6 *in vitro*. See ei ole CYP3A inhibiitor ega indutseerija *in vivo*. Tenofoviiralafenamiid on OATP1B1 ja OATB1B3 substraat *in vitro*. OATP1B1 ja OATB1B3 toime võib mõjutada tenofoviiralafenamiidi jaotumist organismis.

Muud koostoimed

Tenofoviiralafenamiid ei inhibeeri inimese uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaasi (UGT) 1A1 *in vitro*. Ei ole teada, kas tenofoviiralafenamiid inhibeerib muid UGT ensüüme. Emtritsitabiin ei inhibeerinud määratlemata UGT-substraadi glükuronidatsioonireaktsiooni *in vitro*.

Alljärgnevas tabelis 2 on toodud Descovy komponentide koostoimed võimalike samaaegselt manustatavate ravimitega (tõus on näidatud kui “↑”, langus kui “↓”, muutusteta kui “↔”). Kirjeldatud koostoimed põhinevad Descovy’ ga või Descovy komponentidega eraldi ja/või nende kombinatsioonidega läbiviidud uuringutel või on Descovy kasutamisel tekkida võivad ravimite koostoimed.

Tabel 2: Koostoimed Descovy üksikute toimeainete ja teiste ravimite vahel

Ravim terapeutilise kategooria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Descovy koosmanustamise kohta
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Seenevastased ained		
Ketokonasool Itrakonasool	Koostoimeid kummagi Descovy komponendiga ei ole uuritud. Tugevatoimeliste P-gp inhibiitorite ketokonasooli ja itrakonasooli koosmanustamine eeldatavasti suurendab tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone.	Descovy soovitatav annus on 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Flukonasool Isavukonasool	Koostoimeid kummagi Descovy komponendiga ei ole uuritud. Flukonasooli ja isavukonasooli koosmanustamine võib suurendada tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone.	Descovy't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).
Mükobakterite vastased ravimid		
Rifabutiin Rifampitsiin Rifapentiin	Koostoimeid kummagi Descovy komponendiga ei ole uuritud. Rifampitsiini, rifabutiini ja rifapentiini (kõik on P-gp-indutseerijad) koosmanustamine võib vähendada tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone, mille tagajärjel võib kaduda ravitoime ja välja kujuneda resistentsus.	Descovy ja rifabutiini, rifampitsiini või rifapentiini koosmanustamine ei ole soovitatav.
C-viirushepatiidi vastased ravimid		
Ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) / sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas), emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas) / tenofoviiralafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas) ³	Ledipasviir: AUC: ↑ 79% C _{max} : ↑ 65% C _{min} : ↑ 93% Sofosbuviir: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 29% Sofosbuviiri metaboliit GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ledipasviiri ega sofosbuviiri annuse kohandamine ei ole vajalik, Descovy't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).

Ravim terapeutilise kategooria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Descovy koosmanustamise kohta
Ledipasviir (90 mg üks kord ööpäevas) / sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas), emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas) / tenofoviiralafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas) ⁴	<p>Ledipasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviiri metaboliit GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔</p>	Ledipasviiri ega sofosbuviiri annuse kohandamine ei ole vajalik, Descovy't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).
Sofosbuviir (400 mg üks kord ööpäevas)/velpatasviir (100 mg üks kord ööpäevas), emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas)/tenofoviiralafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas) ³	<p>Sofosbuviir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviiri metaboliit GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58%</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60%</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%</p>	Sofosbuviiri, velpatasviiri ega voksilapreviiri annuse kohandamine ei ole vajalik, Descovy't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).

Ravim terapeutilise kateegoria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Descovy koosmanustamise kohta
<p>Sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg üks kord ööpäevas)⁷/ emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas) / tenofoviiralafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas)³</p>	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27%</p> <p>Sofosbuviiiri metaboliit GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔</p> <p>Voksilapreviir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92%</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%</p>	
<p>Sofosbuviiir/velpatasviir/voksilapreviir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg üks kord ööpäevas)⁷/ emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas) / tenofoviiralafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas)⁴</p>	<p>Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviiiri metaboliit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voksilapreviir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%</p>	<p>Sofosbuviiiri, velpatasviiri ega voksilapreviiri annuse kohandamine ei ole vajalik. Descovy't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).</p>

Ravim terapeutilise kategoria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Descovy koosmanustamise kohta
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID		
HIV-i proteaasi inhibiitorid		
Atasnaviir/kobitsistaat (300 mg/150 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (10 mg)	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 80% Atasnaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy soovitatav annus on 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Atasnaviir/ritonaviir (300/100 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (10 mg)	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 91% C _{max} : ↑ 77% Atasnaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy soovitatav annus on 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Darunaviir/kobitsistaat (800/150 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas) ⁵	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 224% C _{max} : ↑ 216% C _{min} : ↑ 221% Darunaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy soovitatav annus on 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Darunaviir/ritonaviir (800/100 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas)	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% Darunaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy soovitatav annus on 200/10 mg üks kord ööpäevas.
Lopinaviir/ritonaviir (800/200 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas)	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 119% Lopinaviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy soovitatav annus on 200/10 mg üks kord ööpäevas.

Ravim terapeutilise kategooria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Descovy koosmanustamise kohta
Tipranaviir/ritonaviir	Koostoimeid kummagi Descovy komponendiga ei ole uuritud. Tipranaviiri/ritonaviiri kasutamine tingib P-gp induksiooni. Tipranaviiri/ritonaviiri ja Descovy kombineeritud kasutamisel eeldatakse tenofoviiralafenamiidi ekspositsiooni vähenemist.	Koosmanustamine Descovy'ga ei ole soovitatav.
Muud proteaasi inhibiitorid		Puuduvad andmed annustmissoovituste tegemiseks koosmanustamisel muude proteaasi inhibiitoritega.
Muud HIV-i retroviirusvastased ravimid		
Dolutegraviir (50 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas) ³	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy soovitatav annus on 200/25 mg üks kord ööpäevas.
Rilpiviriin (25 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas)	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpiviriin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy soovitatav annus on 200/25 mg üks kord ööpäevas.
Efavirens (600 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (40 mg üks kord ööpäevas) ⁴	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	Descovy soovitatav annus on 200/25 mg üks kord ööpäevas.
Maravirok Nevirapiin Raltegraviir	Koostoimeid kummagi Descovy komponendiga ei ole uuritud. Eelduste kohaselt ei avalda maravirok, nevirapiin ega raltegraviir toimet tenofoviiralafenamiidi ekspositsioonile; samuti eeldatakse, et tenofoviiralafenamiid ei avalda toimet maraviroki, nevirapiini ega raltegraviiri metabolismile ja eritumise radadele.	Descovy soovitatav annus on 200/25 mg üks kord ööpäevas.
KRAMBIVASTASED RAVIMID		
Okskarbasepiin Fenobarbitaal Fenütoiin	Koostoimeid kummagi Descovy komponendiga ei ole uuritud. Okskarbasepiini, fenobarbitaali või fenütoiini (mis on kõik P-gp-indutseerijad) koosmanustamine võib vähendada tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone, mille tagajärjel võib kaduda ravitoime ja välja kujuneda resistentsus.	Descovy ja okskarbasepiini, fenobarbitaali või fenütoiini koosmanustamine ei ole soovitatav.

Ravim terapeutilise kategooria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Descovy koosmanustamise kohta
Karbamasepiin (titreerituna annuselt 100 mg annusele 300 mg kaks korda ööpäevas), emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid (200 mg/25 mg üks kord ööpäevas) ^{5,6}	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% Karbamasepiini (P-gp-indutseerija) koosmanustamine vähendab tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone, mille tagajärjel võib kaduda ravitoime ja välja kujuneda resistentsus.	Descovy ja karbamasepiini koosmanustamine ei ole soovitatav.
ANTIDEPRESSANDID		
Sertraliin (50 mg üks kord ööpäevas), tenofoviiralafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas) ³	Tenofoviiralafenamiid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertraliin: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	Sertraliini annuse kohandamine ei ole vajalik. Descovy't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).
TAIMSED PREPARAADID		
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Koostoimeid kummagi Descovy komponendiga ei ole uuritud. P-gp-indutseerija naistepuna koosmanustamine võib vähendada tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone, mille tagajärjel võib kaduda ravitoime ja välja kujuneda resistentsus.	Descovy ja naistepuna koosmanustamine ei ole soovitatav.
IMMUNOSUPPRESSANDID		
Tsüklosporiin	Koostoimeid kummagi Descovy komponendiga ei ole uuritud. Tugevatoimelise P-gp inhibiitori tsüklosporiini koosmanustamine eeldatavasti suurendab tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioone.	Descovy soovitatav annus on 200/10 mg üks kord ööpäevas.
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Norgestimaat (0,180/0,215/0,250 mg üks kord ööpäevas), etüüülöstradiool (0,025 mg üks kord ööpäevas), emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid (200/25 mg üks kord ööpäevas) ⁵	Norelgestromiin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestreel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etüüülöstradiool: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Norgestimaadi/etüüülöstradiooli annuse kohandamine ei ole vajalik. Descovy't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).

Ravim terapeutilise kategooria järgi ¹	Toime ravimi sisaldusele. AUC, C _{max} , C _{min} ² keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Descovy koosmanustamise kohta
SEDATIIVID/HÜPNOOTIKUMID		
Suukaudne midasolaam (ühekordne annus 2,5 mg), tenofoviiralafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas)	Midasolaam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Midasolaami annuse kohandamine ei ole vajalik. Descovy't annustada vastavalt samaaegselt manustatavale retroviirusvastasele ravimile (vt lõik 4.2).
Intravenoosselt manustatav midasolaam (ühekordne annus 1 mg), tenofoviiralafenamiid (25 mg üks kord ööpäevas)	Midasolaam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Kui annused on toodud, pärinevad need kliinilistest ravimite koostoimeuuringutest.

² Kui ravimite koostoimeuuringute andmed on saadaval.

³ Uuring viidi läbi fikseeritud annustes elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi kombineeritud tabletiga.

⁴ Uuring viidi läbi fikseeritud annustes emtritsitabiini/rilpiviiri/tenofoviiralafenamiidi kombineeritud tabletiga.

⁵ Uuring viidi läbi Descovy'ga.

⁶ Selles uuringus võeti emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi koos toiduga.

⁷ Uuring, mis viidi läbi täiendava voksilapreviiriga 100 mg, et saavutada voksilapreviiri ekspositsioon, mida eeldatakse HCV-infektsiooniga patsientidel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Adekvaatsed ja hästi kontrollitud uuringud Descovy või selle komponentide kohta rasedatel puuduvad. Tenofoviiralafenamiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Sellegipoolest, suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) näitab, et emtritsitabiin ei põhjusta vääringuid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsed emtritsitabiiniga ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet fertiilsuse parameetritele, rasedusele, loote arengule, sünnitusele või sünnijärgsele arengule. Tenofoviiralafenamiidiga läbi viidud loomkatsetes ei ole ilmnenud tõendeid kahjulikust toimest fertiilsuse parameetritele, rasedusele ega loote arengule (vt lõik 5.3).

Descovy't võib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui võimalik kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas tenofoviiralafenamiid eritub rinnapiima. Emtritsitabiin eritub rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et tenofoviir eritub piima.

Andmed emtritsitabiini ja tenofoviiri toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud. Seetõttu ei tohi Descovy't kasutada rinnaga toitmise ajal.

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

Fertiilsus

Descovy toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näidanud emtritsitabiini ega tenofoviiralafenamiidi toimet paaritumisele ega fertiilsuse parameetritele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Descovy võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb teavitada sellest, et ravi ajal Descovy'ga võib tekkida pearinglus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõrvaltoimete hindamisel võeti aluseks kogutud ohutusandmed kõigist II ja III faasi uuringutest, kus HIV-1-infektsiooniga patsientidele manustati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi sisaldavaid ravimeid, ning turuletulekujärgne teave. Kliinilistes uuringutes varem ravimata patsientidel, kes said 144 nädala kestel emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga, mis sisaldas 150 mg elvitegraviiri / 150 mg kobitsistaati / 200 mg emtritsitabiini / 10 mg tenofoviiralafenamiidi (fumaraadina) (E/C/F/TAF), olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed diarröa (7%), iiveldus (11%) ja peavalu (6%).

Kõrvaltoimete koondtabel

Tabelis 3 toodud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Tabel 3: Kõrvaltoimete koondtabel¹

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt:	aneemia ²
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage:	ebaharilikud unenäod
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage:	peavalu, pearinglus
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage:	iiveldus
Sage:	diarröa, oksendamine, kõhuvalu, soolegaasid
Aeg-ajalt:	düspepsia
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage:	lööve
Aeg-ajalt:	angioödem ^{3,4} , sügelus, urtikaaria ⁴
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt:	artralgia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage:	väsimus

¹ Kõik kõrvaltoimed, v.a angioödem, aneemia ja urtikaaria (vt allmärkused 2, 3 ja 4), tuvastati kliinilistes uuringutes F/TAF-i sisaldavate ravimitega. Sagedused tuletati E/C/F/TAF-i III faasi kliinilistest uuringutest 866 varem ravimata patsiendil 144 ravinädala jooksul (GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111).

² Seda kõrvaltoimet ei täheldatud kliinilistes uuringutes F/TAF-i sisaldavate ravimitega; see esines kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgetes kogemustes emtritsitabiiniga, kasutatuna koos teiste retroviirusvastaste ravimitega.

³ See kõrvaltoime esines emtritsitabiini sisaldavate ravimite turuletulekujärgetel jälgimisel.

⁴ See kõrvaltoime esines tenofoviiralafenamiidi sisaldavate ravimite turuletulekujärgetel jälgimisel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On teatatud ka autoimmuunsetest häiretest (nagu Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), nende avaldumisaeg aga varieerub ning need sündmused võivad ilmneda mitmeid kuid 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 kombineeritud retroviirusvastast ravi. Kõrvaltoimete esinemissagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Muutused lipiidide laboratoorsetes analüüsides

Varem ravimata patsientidega tehtud kliinilistes uuringutes täheldati 144. nädalal nii tenofoviiralafenamiidifumaraati kui ka tenofoviirdisoproksiilfumaraati saavas ravirühmas järgmiste tühja kõhu lipiidiparameetrite tõusu võrreldes ravieelsete näitajatega: üldkolesterool, otsene madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) kolesterool, kõrge tihedusega lipoproteiinide (HDL) kolesterool ja triglütseriidid. Nende parameetrite tõusu mediaan võrreldes ravieelsete näitajatega oli 144. nädalal E/C/F/TAF-i rühmas suurem kui 150 mg elvitegraviiri / 150 mg kobitsistaadi / 200 mg emtritsitabiini / 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina) (E/C/F/TDF) rühmas ($p < 0,001$ erinevus ravirühmade vahel tühja kõhu üldkolesterooli, direktse LDL- ja HDL-kolesterooli ja triglütseriidide näitajates). Üldkolesterooli ja HDL-kolesterooli suhte muutuse mediaan (Q1, Q3) võrreldes ravieelsete näitajatega oli 144. nädalal E/C/F/TAF-i rühmas 0,2 (-0,3; 0,7) ja 0,1 (-0,4; 0,6) E/C/F/TDF-rühmas ($p = 0,006$ erinevus ravirühmade vahel).

Uuringus virooloogilise supressiooniga patsientidel, kes viidi üle ravilt emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga ravile Descovy'ga, säilitades ravi kolmanda retroviirusvastase ainega (uuring GS-US-311-1089), täheldati tühja kõhuga mõõdetud lipiidide parameetrite, üldkolesterooli, direktse LDL-kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemist algtasemega võrreldes Descovy rühmas võrreldes vähesel muutusega emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi rühmas (rühmadevaheline erinevus muutustes algtasemega võrreldes $p \leq 0,009$). Mediaansetes tühja kõhuga HDL-kolesterooli ja glükoosi tasemetes ning tühja kõhuga mõõdetud üldkolesterooli ja HDL-kolesterooli suhtes oli mõlemas ravirühmas tekkinud 96. nädalaks algtasemega võrreldes vähe muutusi. Ühtki muutust ei peetud kliiniliselt oluliseks.

Uuringus virooloogilise supressiooniga täiskasvanud patsientidel, kes ravilt abakaviiri/lamivudiiniga viidi üle ravile Descovy'ga, säilitades ravi kolmanda retroviirusvastase ainega (uuring GS-US-311-1717), täheldati minimaalseid muutusi lipiidiväärtustes.

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Lapsed

Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutust hinnati 48 nädala jooksul avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-0106), kus HIV-1-infektsiooniga, varem ravimata lapsed vanuses 12 kuni < 18 aastat said emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. 50 noorukile koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga manustatud emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutusprofiil sarnanes täiskasvanute omaga (vt lõik 5.1).

Muud erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-0112) hinnati 144 nädala jooksul emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutust 248-l HIV-1-infektsiooniga patsiendil, kes olid kas varem ravimata ($n = 6$) või virooloogilise supressiooniga ($n = 242$) ja kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus arvestatuna Cockrofti-Gaulti meetodil [$eGFR_{CG}$]: 30...69 ml/min), kes said emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ohutusprofiil sarnanes normaalse neerufunktsiooniga patsientide omaga (vt lõik 5.1).

Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutust hinnati 48 nädala jooksul üksiku grupi avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-1825), kus 55 virooloogiliselt supresseeritud HIV-1'ga nakatunud patsienti, kellel oli lõppstaadiumis neeruhaigus ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) ja kes olid kroonilisel hemodialüüsil, said emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi kombinatsioonis fikseeritud annusega

elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi koos elvitegraviiri + kobitsistaadiga fikseeritud annustega kombineeritud tabletina saanud lõppstaadiumis neeruhaigusega ja kroonilist hemodialüüsi saavatel patsientidel uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 5.1).

Samaaegse HIV- ja HBV-infektsiooniga patsiendid

Avatud kliinilises uuringus (GS-US-292-1249) hinnati koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga manustatud emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi (elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid [E/C/F/TAF]) fikseeritud annustes kombineeritud tableti ohutust 72-l HBV-ga nakatunud HIV patsiendil, kes said HIV-ravi kuni 48. nädalani, mil patsiendid viidi teiselt retroviirusvastaselt ravilt (mis sisaldas 69-l patsiendil 72-st tenofoviirdisproksiilfumaraati [TDF]) üle E/C/F/TAF-i kasutamisele. Nende piiratud andmete põhjal oli emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi kombinatsioon elvitegraviiri ja kobitsistaadiga fikseeritud annustes kombineeritud tabletina HBV-ga nakatunud HIV patsientidel ohutusprofiililt sarnane ainult HIV-1-infektsiooniga patsientide omaga (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse suhtes (vt lõik 4.8). Descovy üleannustamise ravi peab hõlmama üldtoetavaid meetmeid, sh eluliste näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

Emtritsitabiini saab eemaldada hemodialüüsiga, mis 3-tunnise dialüüsi kestel eemaldab ligikaudu 30% emtritsitabiini annusest kui alustada 1,5 tunni jooksul pärast emtritsitabiini annustamist. Tenofoviiri saab edukalt eemaldada hemodialüüsiga; väljutuskoeffitsient on ligikaudu 54%. Ei ole teada, kas emtritsitabiini või tenofoviiri saab eemaldada peritoneaaldialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks; viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks. ATC-kood: J05AR17.

Toimemehhanism

Emtritsitabiin on nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitor (NRTI) ja 2'-deoksütsütidiini nukleosiidanaloog. Emtritsitabiin fosforüülitakse tsellulaarsete ensüümide poolt emtritsitabiinrifosfaadiks. Emtritsitabiinrifosfaat inhibeerib HIV replikatsiooni, inkorporeerudes HIV-pöörtranskriptaasi vahendusel viiruse desoksüribonukleinhappesse (DNA), mille tulemuseks on DNA ahela katkemine. Emtritsitabiinil on toime HIV-1-le, HIV-2-le ja HBV-le.

Tenofoviiralafenamiid on nukleotiidpöörtranskriptaasi inhibiitor (NtRTI) ja tenofoviiri fosfonamidaadi eelravim (2'-deoksüadenosiinmonofosfaadi analoog). Tenofoviiralafenamiid läbib rakke ning on plasma suurenenud stabiilsuse ja katepsiin A hüdrolyüsi vahendatud rakkudevahelise aktiveerumise tõttu tenofoviiri kontsentreerimisel perifeerse vere mononukleaarsetesse rakkudesse (PBMC-d) või HIV-i sihtrakkudesse, sh lümfotsüüdid, ja makrofaagidesse tõhusam kui tenofoviirdisproksiilfumaraat. Rakusisene tenofoviir fosforüülitakse seejärel farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks – tenofoviirdifosfaadiks. Tenofoviirdifosfaat inhibeerib HIV-replikatsiooni

inkorporeerudes HIV-pöördraskriptaasi vahendusel viiruslikku DNA-sse, mille tulemuseks on DNA-ahela katkemine.

Tenofoviiril on toime HIV-1, HIV-2 ja HBV vastu.

Viirusvastane toime *in vitro*

Emtritsitabiin ning tenofoviiralafenamiid on näidanud sünergilist viirusvastast toimet rakukultuurides. Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi kombineerimisel muude viirusvastaste ravimitega antagonismi ei täheldatud.

Emtritsitabiini viirusvastast toimet HIV-1 laboratoorsetele ja kliinilistele isolaatidele hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides, MAGI-CCR5 rakuliinis ja PBMC-des. Emtritsitabiini 50% efektiivse kontsentratsiooni (EC₅₀) väärtused olid vahemikus 0,0013...0,64 mikroM. Emtritsitabiin näitas rakukultuuris viirusvastast toimet HIV-1 alatüüpidele A, B, C, D, E, F ja G (EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,007...0,075 mikroM) ning tüvespetsiifilist toimet HIV-2-le (EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,007...1,5 mikroM).

Tenofoviiralafenamiidi viirusvastast toimet HIV-1 B alatüübi laboratoorsete ja kliiniliste isolaatide suhtes hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides, PBMC-des, primaarsetes monotsüütides/makrofaagides ja CD4⁺-T lümfotsüütides. Tenofoviiralafenamiidi EC₅₀ väärtused olid vahemikus 2,0...14,7 µm Tenofoviiralafenamiid näitas rakukultuuris viirusvastast toimet kõigile HIV-1 rühmadele (M, N ja O), sh alatüübid A, B, C, D, E, F ja G (EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,10...12,0 µm) ning tüvespetsiifilist toimet HIV-2-le (EC₅₀ väärtused olid vahemikus 0,91...2,63 µm).

Resistentsus

In vitro

Vähenenud tundlikkust emtritsitabiinile seostatakse M184V/I mutatsioonidega HIV-1-pöördraskriptaasis.

Tenofoviiralafenamiidile vähenenud tundlikkusega HIV-1 isolaadid ekspresseerivad HIV-1-pöördraskriptaasis K65R mutatsiooni; lisaks sellele on HIV-1-pöördraskriptaasis ajutiselt täheldatud K70E mutatsiooni.

Vrem ravimata patsiendid

III faasi uuringute GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 koondanalüüsis retroviirusvastase raviga ravimata patsientidest, kes said emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi (10 mg) koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga, teostati plasma HIV-1 isolaatide genotüüpiseerimine kõigil patsientidel, kellel oli HIV-1 RNA-sisaldusega ≥ 400 koopiat/ml ravi kinnitatud viroloogilise ebaõnnestumise hetkel, 144. nädalal või uuringuravimi manustamise varajase katkestamise hetkel. Kuni 144. nädalani täheldati 12 patsiendil 22-st [hinnatavate genotüüpiliste andmetega raviges ja E/C/F/TAF-ravile mitteallunud isolaatidelt (12 patsienti 866-st, 1,4%)] ühte või enamat primaarset, elvitegraviiri, emtritsitabiini või tenofoviiralafenamiidi resistentsusega seotud mutatsiooni võrreldes 12 isolaadiga 20-st ravile mitteallunud isolaadist E/C/F/TDF-rühma kuulunud hinnatud genotüüpiliste andmetega patsientidel (12 patsienti 867-st, 1,4%). E/C/F/TAF-rühma kuulunud patsientidel tekkisid mutatsioonid M184V/I (n = 11) ja K65R/N (n = 2) pöördraskriptaasis ning T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) ja N155H (n = 2) integraasis. E/C/F/TDF-rühma kuulunud 12 väljakujunenud resistentsusega patsiendi HIV-1 isolaatides tekkisid mutatsioonid M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) ja L210W (n = 1) pöördraskriptaasis ning E92Q/V (n = 4) ja Q148Q/R (n = 2) ning N155H/S (n = 3) integraasis. Mõlema ravirühma patsientidel, kellel tekkisid enamike HIV-1 isolaatide resistentsuse mutatsioonid elvitegraviirile integraasis, tekkisid resistentsuse mutatsioonid emtritsitabiinile ka pöördraskriptaasis.

Samaaegse HIV- ja HBV-infektsiooniga patsiendid

Kliinilises uuringus HIV viroloogiliselt supresseeritud patsientidega, kellel oli samaaegne krooniline B-hepatiidi infektsioon ja kellele manustati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi koos elvitegraviiri

ja kobitsistaadiga fikseeritud annustes kombineeritud tabletina (E/C/F/TAF) 48 nädala jooksul (GS-US-292-1249, n = 72), vastasid kaks patsienti resistentsusanalüüsi tingimustele. Neil kahel patsiendil ei leitud HIV-1 ega HBV puhul aminohapete asendusi seoses resistentsusega E/C/F/TAF-i ühegi komponendi suhtes.

Ristresistentsus HIV-1-infektsiooniga, varem ravimata või viroloogilise supressiooniga patsientidel
Emtritsitabiiniresistentsed M184V/I substituutsiooniga viirused on ristresistentsed lamivudiini suhtes, kuid säilib tundlikkus didanosini, stavudiini, tenofoviiri ja zidovudiini suhtes.

K65R ja K70E mutatsioonide tulemusel väheneb tundlikkus abakaviiri, didanosini, lamivudiini, emtritsitabiini ja tenofoviiri suhtes, kuid säilib tundlikkus zidovudiini suhtes.

T69S topeltinsertsiooni mutatsiooni või Q151M mutatsioonikompleksiga (sh K65R) mitme nukleosiidi suhtes resistentsel HIV-1-l oli vähenenud tundlikkus tenofoviiralafenamiidile.

Kliinilised andmed

Descovy efektiivsus- ja ohutusuringuid varem ravimata patsientidel ei ole läbi viidud.

Descovy kliiniline efektiivsus tehti kindlaks uuringutes, kus emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi manustati koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga E/C/F/TAF.

Varem ravimata HIV-1-infektsiooniga patsiendid

Uuringutes GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 randomiseeriti patsiendid suhtes 1:1 saama kas 200 mg emtritsitabiini ja 10 mg tenofoviiralafenamiidi (n = 866) üks kord ööpäevas või 200 mg emtritsitabiini + 245 mg tenofoviirdisoproksiili (fumaraadina) (n = 867) üks kord ööpäevas, mõlemat anti koos 150 mg elvitegraviiri + 150 mg kobitsistaadi fikseeritud annustes kombineeritud tabletiga. Keskmine vanus oli 36 aastat (vahemikus 18...76), 85% olid meessoost, 57% valgenahalised, 25% mustanahalised ja 10% asiaadid. Üheksateist protsenti patsientidest määratleti kui hispaanlased/latiinod. Keskmine uuringueelne HIV-1 RNA-sisaldus vereplasmas oli 4,5 log₁₀ koopiat/ml (vahemik 1,3...7,0) ja 23% oli uuringueelne viiruskoormus > 100 000 koopiat/ml. Keskmine uuringueelne CD4+ rakkude arv oli 427 rakku/mm³ (vahemik 0...1360) ja 13% oli CD4+ rakkude arv < 200 rakku/mm³.

Võrrelduna E/C/F/TDF-iga, demonstreeris E/C/F/TAF HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml saavutamisel statistilist paremust 144. nädalal. Erinevus oli 4,2% (95% usaldusvahemik: 0,6% kuni 7,8%). Ravitulemuste koondandmed 48. ja 144. nädalal on toodud tabelis 4.

Tabel 4. Uuringutes GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 48. ja 144.^{a,b} nädalal kogutud viroloogiliste tulemusnäitajate koondandmed

	48. nädal		144. nädal	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	92%	90%	84%	80%
Ravirühmade erinevus	2,0% (95% usaldusvahemik: -0,7...4,7%)		4,2% (95% usaldusvahemik: 0,6...7,8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml^c	4%	4%	5%	4%
48. ja 144. nädalal viroloogilised andmed puuduvad	4%	6%	11%	16%
Uuringuravimi võtmine katkestatud kõrvaltoime või surma tõttu ^d	1%	2%	1%	3%
Uuringuravimi võtmine katkestatud muudel põhjustel ja viimane saadaolev HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^c	2%	4%	9%	11%

	48. nädal		144. nädal	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	1%	< 1%	1%	1%
Patsientide osakaal (%), kelle HIV-1 RNA oli < 50 koopiat/ml, alarühmade lõikes				
Vanus				
< 50 aastat	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 aastat	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Sugu				
Mees	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Naine	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Rass				
Mustanahaline	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Mitte-mustanahaline	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Ravieelne viiruskoormus				
≤ 100 000 koopiat/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100 000 koopiat/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Ravieelne CD4+ rakkude arv				
< 200 rakku/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 rakku/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
HIV-1 RNA < 20 koopiat/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Ravi erinevus	0,4% (95% usaldusvahemik: -3,0% kuni 3,8%)		5,4% (95% usaldusvahemik: 1,5% kuni 9,2%)	

E/C/F/TAF = elvitegraviiir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

E/C/F/TDF = elvitegraviiir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilfumaraat

- a 48. nädala andmete kogumise aeg jäi vahemikku 294...377. päev (kaasa arvatud); 144. nädala andmete kogumise aeg jäi vahemikku 966...1049. päev (kaasa arvatud).
- b Mõlemas uuringus klassifitseeriti patsiendid ravieelse HIV-1 RNA (≤ 100 000 koopiat/ml, > 100 000 koopiat/ml kuni ≤ 400 000 koopiat/ml või > 400 000 koopiat/ml), CD4+ rakkude arvu (< 50 rakku/μl, 50...199 rakku/μl või ≥ 200 rakku/μl) ja piirkonna (Ameerika Ühendriikides või väljaspool) põhjal.
- c Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kellel oli 48. või 144. nädalal ≥ 50 koopiat/ml; patsiendid, kelle varajane katkestamine oli tingitud tõhususe puudumisest või kadumisest; patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine ja kelle viraalne väärtus katkestamise ajal oli ≥ 50 koopiat/ml.
- d Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kes katkestasid osalemise kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel, alates 1. päevast kogu andmete kogumise ajal, kui spetsifitseeritud andmete kogumise ajal ei tuvastatud ravi viroloogilisi andmeid.
- e Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine, nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrollile mitteilmumine jne.

CD4+ rakkude arvu keskmine tõus võrreldes ravieelsete näitajatega oli 48. nädalal E/C/F/TAF-i saanud patsientidel 230 rakku/mm³ ja E/C/F/TDF-i saanud patsientidel 211 rakku/mm³ (p = 0,024) ning 144. nädalal E/C/F/TAF-i saanud patsientidel 326 rakku/mm³ ja E/C/F/TDF-i saanud patsientidel 305 rakku/mm³ (p = 0,06).

Descovy kliiniline efektiivsus varem ravimata patsientidel tehti kindlaks ka uuringus emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidiga (10 mg), mida anti koos fikseeritud annustes darunaviiri (800 mg) ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga (D/C/F/TAF). Uuringus GS-US-299-0102 randomiseeriti patsiendid suhtes 2:1 saama kas fikseeritud annuses D/C/F/TAF-i kombinatsiooni üks kord ööpäevas (n = 103) või darunaviiri ja kobitsistaati ja emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati üks kord ööpäevas (n = 50). Patsientide osakaalud, kes saavutasid HIV-1 RNA sisalduse plasmas < 50 koopiat/ml ja < 20 koopiat/ml on toodud tabelis 5.

Tabel 5: Uuringu GS-US-299-0102 viroloogilised tulemusnäitajad 24. ja 48. nädalal^a

	24. nädal		48. nädal	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunaviir, kobitsistaat ja emtritsitabiin/tenofo viirdisoproksiilfumaraat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunaviir, kobitsistaat ja emtritsitabiin/tenofoviir disoproksiilfumaraat (n = 50)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	75%	74%	77%	84%
Ravirühmade erinevus	3,3% (95% usaldusvahemik: -11,4...18,1%)		-6,2% (95% usaldusvahemik: -19,9...7,4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml^b	20%	24%	16%	12%
48. nädalal viroloogilised andmed puuduvad	5%	2%	8%	4%
Uuringuravimi võtmine katkestatud kõrvaltoime või surma tõttu ^c	1%	0	1%	2%
Uuringuravimi võtmine katkestatud muudel põhjustel ja viimane saadaolev HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^d	4%	2%	7%	2%
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	0	0	0	0
HIV-1 RNA ≥ 20 koopiat/ml	55%	62%	63%	76%
Ravirühmade erinevus	-3,5% (95% usaldusvahemik: -19,8...12,7%)		-10,7% (95% usaldusvahemik: -26,3...4,8%)	

D/C/F/TAF = darunaviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

a 48. nädala andmete kogumise aeg jäi vahemikku 294...377. päev (kaasaarvatud).

b Siia kuuluvad muu hulgas patsiendid, kellel oli 48. nädalal ≥ 50 koopiat/ml; patsiendid, kelle varajane katkestamine oli tingitud tõhususe puudumisest või kadumisest; patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine ja kelle viraalne väärtus katkestamise ajal oli ≥ 50 koopiat/ml.

c Siia kuuluvad muu hulgas patsiendid, kes katkestasid osalemise kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel, alates 1. päevast kogu andmete kogumise ajal, kui spetsifitseeritud andmete kogumise ajal ei tuvastatud ravi viroloogilisi andmeid.

d Siia kuuluvad muu hulgas patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine, vaid nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrollile mitteilmumine jne.

Viroloogilise supressiooniga HIV-1-infektsiooniga patsiendid

Uuringu GS-US-311-1089 raames toimunud randomiseeritud topeltpimedas uuringus viroloogiliselt supresseeritud HIV-1-infektsiooniga täiskasvanutel (n = 663) hinnati emtritsitabiinilt/tenofoviirdisoproksiilfumaraadilt Descovy'le ülemineku efektiivsust ja ohutust kolmanda retroviirusvastase ravimi jätkuval kasutamisel. Patsiendid pidid olema uuringueelse raviskeemiga stabiilselt supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) vähemalt 6 kuud ja enne uuringusse registreerumist oli neil HIV-1 ilma resistentsuse mutatsioonideta emtritsitabiini või tenofoviiralafenamiidi suhtes. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 kas uuringueelselt Descovy'le üleminekurühma (n = 333) või jääma uuringueelse emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati sisaldava raviskeemi juurde (n = 330). Patsiendid stratifitseeriti eelneva raviskeemi kolmanda ravimi klassi alusel. Uuringueelselt said 46% patsientidest emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati kombinatsioonis võimendatud PI-ga ja 54% patsientidest emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati kombinatsioonis võimendamata kolmanda ravimiga.

Uuringu GS-US-311-1089 tulemusnäitajad 48 ja 96 nädala jooksul on esitatud tabelis 6.

Tabel 6: Uuringu GS-US-311-1089 viroloogilised tulemusnäitajad 48. nädalal^a ja 96. nädalal^b

	48. nädal		96. nädal	
	Descovy't sisaldav raviskeem (n = 333)	Emtritsitabiini/tenofoviirdisoprosiilfumaraati sisaldav raviskeem (n = 330)	Descovy't sisaldav raviskeem (n = 333)	Emtritsitabiini/tenofoviirdisoprosiilfumaraati sisaldav raviskeem (n = 330)
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	94%	93%	89%	89%
Ravirühmade erinevus	1,3% (95% usaldusvahemik: -2,5...5,1%)		-0,5% (95% usaldusvahemik: -5,3%...4,4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml^c	< 1%	2%	2%	1%
48. või 96. nädalal viroloogilised andmed puuduvad	5%	5%	9%	10%
Uuringuravimi võtmine katkestatud kõrvaltoime või surma tõttu ^d	2%	1%	2%	2%
Uuringuravimi võtmine katkestatud muudel põhjustel ja viimane saadaolev HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^e	3%	5%	7%	9%
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	< 1%	0	0	< 1%
Patsientide osakaal (%), kelle HIV-1 RNA oli eelneva raviskeemi tulemusel < 50 koopiat/ml				
Võimendatud PI-d	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Muud kolmandad ravimid	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

PI = proteaasi inhibiitor

- a 48. nädala andmete kogumise aeg jäi vahemikku 294...377. päev (kaasaarvatud).
- b 96. nädala andmete kogumise aeg jäi vahemikku 630...713. päev (kaasaarvatud).
- c Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kellel oli 48. või 96. nädalal ≥ 50 koopiat/ml; patsiendid, kelle varajane katkestamine oli tingitud tõhususe puudumisest või kadumisest; patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine ja kelle viraalne väärtus katkestamise ajal oli ≥ 50 koopiat/ml.
- d Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kes katkestasid osalemise kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel, alates 1. päevast kogu andmete kogumise ajal, kui spetsifitseeritud andmete kogumise ajal ei tuvastatud ravi viroloogilisi andmeid.
- e Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine, nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrollile mitteilmumine jne.

Uuringus GS-US-311-1717 randomiseeriti abakaviiri/lamivudiini sisaldava raviskeemiga vähemalt 6 kuud viroloogiliselt supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) patsiendid suhtes 1:1 kas Descovy'le üleminekurühma koos uuringueelse kolmanda ravimi jätkuva kasutamisega (n = 280) või jääma uuringueelse abakaviiri/lamivudiini sisaldava raviskeemi juurde (n = 276).

Patsiendid stratifitseeriti eelneva raviskeemi kolmanda ravimi klassi alusel. Uuringueelselt said 30% patsientidest abakaviiri/lamivudiini kombinatsioonis võimendatud proteaasi inhibiitoriga ja 70% patsientidest abakaviiri/lamivudiini kombinatsioonis võimendamata kolmanda ravimiga. 48. nädala viroloogilised tulemusnäitajad olid järgmised. Descovy't sisaldava raviskeemiga patsiendid: 89,7% (227 patsienti 253-st); abakaviiri/lamivudiini sisaldava raviskeemiga patsiendid: 92,7% (230 patsienti 248-st). Üleminek Descovy't sisaldavale raviskeemile ei olnud 48. nädalal HIV-1 RNA

< 50 koopiat/ml säilitamise osas halvem, kui jäämine esialgsele abakaviiri/lamivudiini sisaldavale raviskeemile.

Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega HIV-1-infektsiooniga patsiendid

Uuringu GS-US-292-0112 raames hinnati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi efektiivsust ja ohutust avatud kliinilises uuringus, milles 242 HIV-1-infektsiooni ja kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (eGFR_{CG}: 30...69 ml/min) patsienti viidi üle emtritsitabiinile ja tenofoviiralafenamiidile (10 mg), mida anti koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Patsiendid olid viroloogiliselt supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) vähemalt 6 kuud enne üleminekut.

Keskmine vanus oli 58 aastat (vahemikus 24...82), kusjuures 63 patsienti (26%) olid \geq 65-aastased. Seitsekümmend üheksa protsenti olid meessoost, 63% valgenahalised, 18% mustanahalised ja 14% asiaadid. Kolmteist protsenti patsientidest määratleti kui hispaanlased/latiinod. Uuringueelne eGFR-i mediaan oli 56 ml/min ja 33%-l patsientidest oli eGFR 30...49 ml/min. Uuringueelne keskmine CD4+ rakkude arv oli 664 rakku/mm³ (vahemikus 126...1813).

144. nädalal püsis 83,1% patsientidest (197/237) pärast üleminekut emtritsitabiinile ja tenofoviiralafenamiidile, mida anti koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga, HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml.

Uuringu GS-US-292-1825 hinnati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi efektiivsust ja ohutust, manustades neid koos fikseeritud annusega elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga üksiku grupi avatud kliinilises uuringus, milles osalesid 55 HIV-1'ga nakatunud täiskasvanut, kellel oli lõppstaadiumis neeruhaigus (eGFR_{CG} < 15 ml/min) ja kes said kroonilist hemodialüüsi vähemalt 6 kuud, enne kui toimus üleminek emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi manustamisele koos fikseeritud annusega elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Patsiente supresseeriti viroloogiliselt (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) vähemalt 6 kuud enne üleminekut.

Keskmine vanus oli 48 aastat (vahemik 23-64). Seitsekümmend kuus protsenti olid mehed, 82% olid mustanahalised ja 18% heledanahalised. Viisteist protsenti patsientidest identifitseeriti hispaanlaste/latiinodena. Keskmine algne CD4 + rakkude arv oli 545 rakku/mm³ (vahemik 205-1473). 48. nädalal säilis 81,8%-l (45/55 patsienti) HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml pärast üleminekut emtritsitabiinile ja tenofoviiralafenamiidile, mida manustati koos fikseeritud annusega elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Patsientidel, kellel toimus üleminek, ei esinenud kliiniliselt olulisi muutusi tühja kõhu lipiidide laboratoorses testides..

Samaaegse HIV- ja HBV-infektsiooniga patsiendid

Avatud uuringu GS-US-292-1249 hinnati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi efektiivsust ja ohutust manustamisel koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga fikseeritud annustes kombineeritud tabletina (E/C/F/TAF) täiskasvanud patsientidel, kellel oli samaaegne HIV-1 ja kroonilise B-hepatiidi infektsioon. 69 patsienti 72-st sai eelnevalt TDF-i sisaldavat retroviirusvastast ravi. Ravi alustamisel E/C/F/TAF-iga oli 72-l patsiendil olnud HIV supresseeritud (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) vähemalt 6 kuu jooksul koos HBV DNA supressiooniga või ilma ja kompenseeritud maksafunktsioon. Keskmine vanus oli 50 aastat (vahemikus 28...67), 92% patsientidest olid meessoost, 69% valgenahalised, 18% mustanahalised ja 10% asiaadid. Keskmine uuringueelne CD4+ rakkude arv oli 636 rakku/mm³ (vahemikus 263...1498). 86%-l patsientidest (62/72) oli HBV supresseeritud (HBV DNA < 29 RÜ/ml) ja 42% (30/72) olid uuringueelselt HBeAg-positiivsed.

Uuringueelselt HBeAg-positiivsetest patsientidest saavutas 1/30-st (3,3%) 48. nädalaks serokonversiooni anti-HBe-le. Uuringueelselt HBsAg-positiivsetest patsientidest saavutasid 3/70-st (4,3%) 48. nädalaks serokonversiooni anti-HBs-ile.

48. nädalal püsis 92%-l patsientidest (66/72) HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml pärast üleminekut ravile emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidiga, mida manustati koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga fikseeritud annustes kombineeritud tabletina. CD4+ rakkude arvu keskmine muutus uuringueelsega võrreldes oli 48. nädalaks -2 rakku/mm³. 92%-l patsientidest (66/72 patsienti) oli HBV

DNA < 29 RÜ/ml, kasutades 48. nädalal analüüsi põhimõttel puudumine = ebaõnnestumine. 62-st patsiendist, kellel oli olnud HBV ravieelselt supresseeritud, püsis 59-l supressioon ja kolme patsiendi andmed puudusid. 10-st patsiendist, kellel ei olnud uuringueelselt olnud HBV supresseeritud (HBV DNA \geq 29 RÜ/ml), tekkis 7-l supressioon, kahel jäi haigus tuvastatuks ja ühe andmed puudusid.

Kliinilised andmed E/C/F/TAF-i kasutamise kohta samaaegse HIV/HBV-infektsiooniga patsientidel, keda ei ole varem ravitud, on piiratud.

Muutused luu mineraalse tiheduse näitajates

Uuringutes varem ravimata patsientidega seostati emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi, mida anti koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga, luu mineraalse tiheduse (LMT) mõõdetud puusast (keskmine muutus: -0,8% vs. -3,4%, $p < 0,001$) ja lülisamba lumbaalosast (keskmine muutus: -0,9% vs -3,0%, $p < 0,001$) kahe footoniga röntgenabsorptsiomeetriaga DXA-analüüsi abil) väiksema vähenemisega pärast 144-nädalst ravi, võrreldes E/C/F/TDF-iga. Eraldi uuringus, milles emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi anti koos darunaviiri ja kobitsistaadi fikseeritud annustes kombineeritud tabletiga, seostati samuti LMT-näitajate väikest paranemist (mõõdetud puusast ja lülisamba lumbaalosast DXA-analüüsi abil) 48 ravinädala jooksul võrreldes darunaviiri, kobitsistaadi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga.

Viroloogilise supressiooniga täiskasvanud patsientide uuringus täheldati LMT-näitajate paranemist 96 nädala jooksul pärast üleminekut TDF-i sisaldavalt raviskeemilt Descovy't sisaldavale raviskeemile võrreldes minimaalsete muutustega TDF-i sisaldava raviskeemi jätkamisel; seda mõõdeti puusa (keskmine muutus algtasemega võrreldes 1,9% vs -0,3%, $p < 0,001$) ja lülisamba nimmepiirkonna (keskmine muutus algtasemega võrreldes 2,2% vs -0,2%, $p < 0,001$) DXA-analüüsiga.

Viroloogilise supressiooniga täiskasvanud patsientide uuringus ei täheldatud LMT-näitajate olulist muutust 48 nädala jooksul pärast abakaviiri/lamivudiini sisaldavalt raviskeemilt Descovy'le üleminekul võrreldes abakaviiri/lamivudiini sisaldava raviskeemi jätkamisel; seda mõõdeti puusaluu (keskmine muutus algtasemega võrreldes 0,3% vs 0,2%, $p = 0,55$) ja lülisamba (keskmine muutus algtasemega võrreldes 0,1% vs < 0,1%, $p = 0,78$) DXA-analüüsiga.

Muutused neerufunktsiooni näitajates

Uuringutes varem ravimata patsientidega seostati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi, mida anti koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga 144 nädala jooksul, väiksemat toimet neerufunktsiooni ohutusparameetritele (mõõdetud eGFR_{CG} ning uriini valgusisalduse ja kreatiini suhe pärast 144 ravinädalat ja uriini albumiinisalduse ja kreatiini suhe pärast 96 ravinädalat), võrreldes E/C/F/TDF-iga. 144 ravinädala jooksul ei katkestanud ükski uuringus osaleja E/C/F/TAF-i ravist tingitud neerufunktsiooni kõrvalnähu tõttu võrreldes 12 uuringus osalejaga, kes katkestasid E/C/F/TDF-ravi ($p < 0,001$).

Eraldi uuringus varem ravimata patsientidega seostati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi, mida anti koos fikseeritud annustes darunaviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga, väiksema toimega neerufunktsiooni ohutusparameetritele 48 ravinädala jooksul võrreldes darunaviiri ja kobitsistaadiga, mida anti koos emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga (vt ka lõik 4.4).

Viroloogilise supressiooniga täiskasvanud patsientide uuringus olid tubulaarse proteiinuuria esialgsed näitajad sarnased patsientidel, kes viidi üle Descovy't sisaldavale raviskeemile, ja patsientidel, kes jäid abakaviiri/lamivudiini sisaldavale raviskeemile. 48. nädalal oli uriini retinooli siduva valgu ja kreatiini suhte mediaanne muutus 4% Descovy rühma patsientidel ja 16% patsientidel, kes jäid abakaviiri/lamivudiini sisaldavale raviskeemile, ning uriini beeta-2 mikroglobuliini ja kreatiini suhe oli 4% vs 5%.

Lapsed

Uuringu GS-US-292-0106 raames hinnati emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat avatud uuringus, kus 50 HIV-1-infektsiooniga, varem ravimata noorukid said

emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi (10 mg), mida anti koos fikseeritud annustes elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga. Patsientide keskmine vanus oli 15 aastat (vahemikus 12...17) ja 56% olid naissoost, 12% olid asiaadid ja 88% olid mustanahalised. Uuringueelne HIV-1 RNA plasmasisalduse mediaan oli 4,7 log₁₀ koopiat/ml, CD4+ rakkude arvu mediaan oli 456 rakku/mm³ (vahemikus 95...1110) ja CD4+% mediaan 23% (vahemikus 7...45%). Kokku 22% patsientidest oli uuringueelne HIV-1 RNA plasmas > 100 000 koopiat/ml. 48. nädalaks saavutas 92% (46/50) HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml, sarnaselt varem ravimata HIV-1-infektsiooniga täiskasvanud patsientidel läbiviidud uuringutes saadud ravivastustega. 48. nädalal oli keskmine tõus CD4+ rakkude arvus võrreldes ravieelsete näitajatega 224 rakku/mm³. 48 nädala jooksul viroloogilise resistentsuse tekkimist E/C/F/TAF-ile ei tuvastatud.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Descovy'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-1-infektsiooni ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub emtritsitabiin kiiresti ja ulatuslikult, maksimaalseid plasmakontsentratsioone täheldati 1...2 tundi pärast manustamist. Pärast emtritsitabiini mitme annuse suukaudset manustamist 20 HIV-1-infektsiooniga patsiendile, oli (keskmine ± standardhälve) emtritsitabiini maksimaalne tasakaalukontsentratsioon vereplasmas (C_{max}) $1,8 \pm 0,7$ µg/ml ja süsteemne ekspositsioon 24-tunnise manustamisintervalli jooksul (AUC) oli $10,0 \pm 3,1$ µg•h/ml. 24 tundi pärast manustamist võrdus keskmine minimaalne tasakaalukontsentratsioon vereplasmas HIV-1-vastase aktiivsuse keskmise IC₉₀ väärtusega *in vitro* või oli sellest suurem.

Emtritsitabiini manustamine koos toiduga ei mõjutanud emtritsitabiini süsteemset ekspositsiooni.

Pärast toidu manustamist täheldati tervetel patsientidel maksimaalseid plasmakontsentratsioone ligikaudu 1 tund pärast tenofoviiralafenamiidi manustamist F/TAF-i (25 mg) või E/C/F/TAF-i (10 mg) kujul. Täis kõhuga, pärast 25 mg tenofoviiralafenamiidi üksikannuse manustamist Descovy osana, oli keskmine C_{max} ja AUC_{last} (keskmine ± standardhälve) vastavalt $0,21 \pm 0,13$ µg/ml ja $0,25 \pm 0,11$ µg•h/ml. Pärast 10 mg tenofoviiralafenamiidi üksikannuse manustamist E/C/F/TAF-i osana, oli keskmine C_{max} ja AUC_{last} vastavalt $0,21 \pm 0,10$ µg/ml ja $0,25 \pm 0,08$ µg•h/ml.

Võrreldes paastutingimustega vähenes tenofoviiralafenamiidi manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega (~800 kcal, 50% rasva) tenofoviiralafenamiidi C_{max} (15...37%) ja suurenes AUC_{last} (17...77%).

Jaotumine

In vitro oli emtritsitabiini seondumine inimese plasmavalkudega < 4% ja ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 0,02...200 mikrogrammi/ml. Maksimaalse plasmakontsentratsiooni hetkel oli keskmine plasma ja vere ravimikontsentratsioonide suhe ~ 1,0 ja keskmine seemnevedeliku ja plasma ravimikontsentratsioonide suhe ~ 4,0.

In vitro on tenofoviiri seondumine inimese plasmavalkudega < 0,7% ja ei sõltu kontsentratsioonist vahemikus 0,01...25 mikrogrammi/ml. Kliiniliste uuringute käigus kogutud proovides oli tenofoviiralafenamiidi *ex vivo* seondumine inimese plasmavalkudega ligikaudu 80%.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud on näidanud, et emtritsitabiin ei inhibeerinud inimese CYP ensüüme. Pärast [¹⁴C]-emtritsitabiini manustamist väljus kogu emtritsitabiini annus uriiniga (~ 86%) ja väljaheidetega (~ 14%). Kolmteist protsenti annusest väljus uriiniga kolme oletatava metaboliidina. 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). Teisi metaboliite ei tuvastatud.

Inimestel on tenofoviiralafenamiidi peamine eritumistee metabolism; selle vahendusel eritub > 80% suukaudsest annusest. *In vitro* uuringutes on selgunud, et tenofoviiralafenamiid metaboliseerub PBMC-des (sh lümfotsüüdid ja muud HIV sihtrakud) ja makrofaagides katepsiin A vahendusel ning hepatotsüütides karboksüülesterasaas-1 vahendusel tenofoviiriks (peamine metaboliit). *In vivo*, tenofoviiralafenamiid hüdrolüüsitakse rakkudesiseselt tenofoviiriks (peamine metaboliit), mis fosforülitakse seejärel aktiivseks metaboliidiks – tenofoviirdifosfaadiks. Inimestel läbi viidud kliinilistes uuringutes oli pärast 10 mg tenofoviiralafenamiidi suukaudset manustamist (koos emtritsitabiini ja elvitegraviiri ja kobitsistaadiga) tenofoviirdifosfaadi kontsentratsioon PBMC-des > 4 korda kõrgem ja tenofoviiri kontsentratsioon plasmas > 90% madalam kui E/C/F/TDF osana 245 mg tenofoviirdisproksiili (fumaraadina) suukaudsel manustamisel (koos emtritsitabiini ja elvitegraviiri ja kobitsistaadiga).

In vitro, tenofoviiralafenamiid ei metaboliseeru CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6 vahendusel. Tenofoviiralafenamiid metaboliseerub minimaalselt CP3A4 vahendusel. Koosmanustamine mõõduka tugevusega CYP3A proovindutseerija efaviirensiga ei mõjutanud oluliselt tenofoviiralafenamiidi kontsentratsiooni. Pärast tenofoviiralafenamiidi manustamist ilmnes plasma [¹⁴C]-radioaktiivsuse ajast sõltuv profiil tenofoviiralafenamiidi kui kõige arvukama liigiga esimese mõne tunni jooksul ja kusihappega kogu ülejäänud ajal.

Eritumine

Emtritsitabiin eritub peamiselt neerude kaudu, kusjuures umbes 86% annusest eritub uriini ja umbes 14% roojaga. Kolmteist protsenti emtritsitabiini annusest esines uriinis kolme metaboliidina. Emtritsitabiini süsteemne kliirens oli keskmiselt 307 ml/min. Pärast suukaudset manustamist on emtritsitabiini eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 10 tundi.

Intaktse tenofoviiralafenamiidi eritumine neerude kaudu on vähemtähtis metaboolne rada; < 1% annusest eritub uriiniga. Tenofoviiralafenamiid eritub peamiselt pärast tenofoviiriks metaboliseerumist. Tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri plasma poolväärtusaja mediaan on vastavalt 0,51 ja 32,37 tundi. Tenofoviir eritub renaalselt nii glomerulaarfiltratsiooni kui ka aktiivse tubulaarse sekretsiooni vahendusel.

Farmakokineetika erirühmadel

Vanus, sugu ja etniline kuuluvus

Emtritsitabiini ega tenofoviiralafenamiidi farmakokineetikas ei ole täheldatud vanusest, soost ega etnilisest kuuluvusest tingitud kliiniliselt olulisi erinevusi.

Lapsed

Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi (manustatuna koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga) kontsentratsioonid 24 noorukil vanuses 12 kuni < 18 aastat, kes said uuringus GS-US-292-0106 emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi, mida manustati koos elvitegraviiri ja kobitsistaadiga, sarnanesid varem ravimata täiskasvanute kontsentratsioonidele (tabel 7).

Tabel 7. Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi farmakokineetika retroviirusvastase raviga varem ravimata noorukitel ja täiskasvanutel

	Noorukid			Täiskasvanud		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14,424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11,714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2,265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2,056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiidfumaraat

FTC = emtritsitabiin; TAF = tenofoviiralafenamiidfumaraat; TFV = tenofoviir

N/A = ei ole kohaldatav

Andmed on väljendatud keskmistena (% CV)

a n = 24 noorukit (GS-US-292-0106); n = 19 täiskasvanut (GS-US-292-0102)

b n = 23 noorukit (GS-US-292-0106, rühma farmakokineetiline analüüs)

c n = 539 (TAF) või 841 (TFV) täiskasvanut (GS-US-292-0111 ja GS-US-292-0104, rühma farmakokineetiline analüüs)

Neerufunktsiooni kahjustus

Tervete patsientide ja raske neerufunktsiooni kahjustusega (hinnanguline CrCl \geq 15 ml/min ja $<$ 30 ml/min) patsientide võrdlusel tenofoviiralafenamiidi 1. faasi uuringus ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi ei tenofoviiralafenamiidi ega tenofoviiri farmakokineetikas. Eraldi ainult emtritsitabiini 1. faasi uuringus oli raske neerukahjustusega (hinnanguline CrCl $<$ 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) patsientidel keskmine süsteemne emtritsitabiini ekspositsioon suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutust raske neerukahjustusega patsientidel (hinnanguline CrCl \geq 15 ml/min ja $<$ 30 ml/min) ei ole tõestatud.

Emtritsitabiini ja tenofoviiri ekspositsioonid 12 lõppstaadiumis neeruhaigusega (hinnanguline CrCl $<$ 15 ml/min) ja kroonilisel hemodialüüsil oleval patsiendil, kes said emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi fikseeritud annusega elvitegraviiri ja kobitsistaadi kombineeritud tabletiga (E/C/F/TAF) uuringus GS-US-292-1825, olid oluliselt kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Lõppstaadiumis neeruhaigusega ja kroonilist hemodialüüsi saavatel patsientidel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi tenofoviiralafenamiidi farmakokineetikas võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Emtritsitabiini + tenofoviiralafenamiidi koos elvitegraviiri + kobitsistaadiga fikseeritud annustega kombineeritud tabletina saanud lõppstaadiumis neeruhaigusega ja kroonilist hemodialüüsi saavatel patsientidel uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (vt lõik 4.8).

Emtritsitabiini või tenofoviiralafenamiidi kasutamise kohta lõppstaadiumis neeruhaigusega (hinnanguline CrCl $<$ 15 ml/min) patsientidel, kes ei saa kroonilist hemodialüüsi, ei ole farmakokineetilisi andmeid. Emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidi ohutust nende patsientide puhul ei ole tõestatud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Emtritsitabiini farmakokineetikat maksafunktsiooni kahjustustega patsientidel ei ole uuritud, kuid kuna emtritsitabiini maksaensüümide poolt oluliselt ei metaboliseerita, on maksafunktsiooni kahjustuse mõju arvatavalt piiratud.

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei täheldatud tenofoviiralafenamiidi või selle metaboliidi tenofoviiri farmakokineetika kliiniliselt olulisi muutusi. Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri kontsentratsioonid vereplasmas kokku väiksemad kui normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatel. Valkudega seonduvuse suhtes korrigeerituna on seondumata (vaba) tenofoviiralafenamiidi plasmakontsentratsioonid raske maksakahjustuse ja normaalse maksafunktsiooni korral sarnased.

Samaaegne B- või C-hepatiidi viirusinfektsioon

Samaaegse HBV- või HCV-ga patsientidel ei ole emtritsitabiini ega tenofoviiralafenamiidi farmakokineetikat põhjalikult uuritud

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Emtritsitabiini farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Hiirtel ja rottidel on emtritsitabiini kasutamisel täheldatud vähest kartsinogeenset potentsiaali.

Tenofoviiralafenamiidi mittekliinilistes uuringutes rottide ja koertega selgus, et toksilisuse peamised sihtorganid olid luud ja neerud. Luutoksisust täheldati LMT vähenemisena rottidel ja koertel tenofoviiri kontsentratsioonide juures, mis on vähemalt neli korda suuremad kui eeldatavad Descovy manustamisjärgsed kontsentratsioonid. Koertel ilmnes silmas minimaalne histiotsüütide infiltratsioon tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri kontsentratsioonide juures, mis on vastavalt ligikaudu 4 ja 17 korda suuremad kui eeldatavad Descovy manustamisjärgsed kontsentratsioonid.

Konventsionaalsetes genotoksilisuse uuringutes ei täheldatud tenofoviiralafenamiidi mutageensust ega klastogeensust.

Kuna rottidel ja hiirtel on tenofoviiri kontsentratsioon pärast tenofoviiralafenamiidi kasutamist madalam kui tenofoviirdisoproksiilfumaraadi kasutamisel, viidi kartsinogeensuse uuringud ja peri-postnataalse toksilisuse uuring läbi ainult tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga. Kartsinogeensuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse konventsionaalsed uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsioonitoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega ei näidanud mingit mõju paaritumisele, viljakusele, tiinusele või loote parameetritele. Siiski vähendas emasloomale toksilisust põhjustavates annustes tenofoviirdisoproksiilfumaraat peri-postnataalse toksilisuse uuringus järglaste elulemusindeksit ja kaalu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Tableti õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid
Makrogool 3350
Talk
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on varustatud polüpropüleenist lastekindla keermekorgiga, suletud alumiiniumfooliumist kattega ja sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pudel sisaldab desikanti (silikageel) ja polüesterspiraali.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga, ja välispakendid, mis sisaldavad 60 (2 pudelit, igas 30) ja 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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/1/16/1099/003
EU/1/16/1099/004
EU/1/16/1099/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. aprill 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11. veebruar 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK AAAA}

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

- **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.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI JA PAKENDI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Descovy 200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 10 mg tenofoviiralafenamiidile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

60 (2 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti
90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. **Hoida pudel tihedalt suletuna.**

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1099/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1099/002 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1099/005 60 (2 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Descovy 200 mg/10 mg [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

PUDELI JA PAKENDI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Descovy 200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

60 (2 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti
90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. **Hoida pudel tihedalt suletuna.**

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1099/003 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1099/004 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1099/006 60 (2 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Descovy 200 mg/25 mg [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

Descovy 200 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

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

1. Mis ravim on Descovy ja milleks seda kasutatakse

Descovy sisaldab kahte toimeainet:

- **emtritsitabiin**, teatud tüüpi retroviirusvastane ravim, mida teatakse kui nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorit (NRTI);
- **tenofoviiralafenamiid**, teatud tüüpi retroviirusvastane ravim, mida teatakse kui nukleotiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorit (NtRTI).

Descovy blokeerib viiruse paljunemiseks vajaliku pöörtranskriptaasi ensüümi toimet. Seega, Descovy vähendab HIV-i kogust teie organismis.

Descovy kombinatsioonis muude ravimitega on ette nähtud **inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks** täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kes kaaluvad vähemalt 35 kg.

2. Mida on vaja teada enne Descovy võtmist

Descovy't ei tohi võtta

- **kui olete emtritsitabiini, tenofoviiralafenamiidi** või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud selle infolehe lõigus 6) suhtes allergiline;

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Te peate Descovy võtmise ajal jääma arsti järelevalve alla.

See ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks. Descovy kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida nakkused või teised HIV-infektsiooniga seotud haigused.

Enne Descovy võtmist pidage nõu oma arstiga:

- **Kui teil on maksahaigus või olete põdenud maksahaigust, kaasa arvatud hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse

retroviirusvastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Kui teil esineb infektsioosne B-hepatiit, valib teie arst teile parima raviskeemi.

- **Kui teil esineb infektsioosne B-hepatiit**, võivad maksaprobleemid ägeneda pärast Descovy võtmise lõpetamist. Ärge lõpetage Descovy võtmist arstiga nõu pidamata, vt lõik 3, *Ärge lõpetage Descovy võtmist*.
- Juhul kui teie viirusel on teatud resistentsusmutatsioon, ei pruugi arst teile Descovy't määrata, sest Descovy ei pruugi tõhusalt vähendada HIV kogust teie kehas.
- **Kui teil on olnud neeruhaigus või kui uuringud on näidanud probleeme neerudega**. Teie arst võib määrata ravi alustamisel ja ravi ajal Descovy'ga vereanalüüse, et jälgida teie neerude tööd.

Kui te võtate Descovy't

Kui te hakkate Descovy't võtma, olge tähelepanelik:

- mis tahes **põletiku- või nakkusemärkide**;
- **liigesevalu, -jäikuse või luuprobleemide** suhtes.

→ **Kui te märkate mõnda neist sümptomitest, teatage sellest otsekohe oma arstile**. Lisateavet vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*.

Descovy pikaajalisel kasutamisel võib teil esineda probleeme neerudega (vt „*Hoiatused ja ettevaatusabinõud*“).

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele, kes on 11-aastased või nooremad või kaaluvad vähem kui 35 kg. Descovy kasutamist 11-aastastel ja noorematel lastel ei ole veel uuritud.

Muud ravimid ja Descovy

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Descovy võib tekitada koostoimeid teiste ravimitega. See võib muuta Descovy või teiste ravimite sisaldust teie veres. See võib peatada teie ravimite asjakohase toimimise või muuta mis tahes kõrvaltoimeid tugevamaks. Mõnedel juhtudel võib arstil tekkida vajadus kohandada teie ravimi annust või kontrollida ravimi sisaldust veres.

Ravimid, mida kasutatakse infektsioosse B-hepatiidi raviks:

Te ei tohi võtta Descovy't koos ravimitega, mis sisaldavad:

- **tenofoviiralafenamiidi**,
- **tenofoviirdisoproksiili**,
- **lamivudiini**,
- **adefoviirdipivoksiili**.

→ **Teatage oma arstile**, kui te võtate ükskõik millist neist ravimitest.

Muud tüüpi ravimid:

Pidage nõu oma arstiga, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- **antibiootikumid**, bakteriaalsete infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks, mis sisaldavad:
 - rifabutiini, rifampitsiini ja rifapentiini;
- **viirusvastased ravimid, HIV raviks**:
 - emtritsitabiin ja tipranaviir;

- **krambivastased ravimid**, epilepsia raviks, nagu nt:
 - karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin;
- **taimsed preparaadid**, depressiooni ja ärevuse raviks, mis sisaldavad:
 - naistepuna (*Hypericum perforatum*).

→ Teatage oma arstile, kui te võtate neid või ükskõik milliseid teisi 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.
- Õelge kohe oma arstile, kui rasestute, ning küsige antiretroviirusravi potentsiaalse kasu ja riskide kohta endale ja oma lapsele.

Kui te olete raseduse ajal kasutanud Descovy'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 imetage last ravi ajal Descovy'ga, sest üks selles ravimis sisalduv toimeaine eritub 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

Descovy võib põhjustada pearinglust. Kui teil tekib Descovy võtmisel uimasus, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid või mehhanisme.

Descovy sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Descovy'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 tablett ööpäevas koos toiduga või ilma.

Noorukid vanuses 12 aastat ja vanemad, kes kaaluvad vähemalt 35 kg: üks tablett päevas koos toiduga või ilma

Kibeda maitse tõttu on soovitatav tabletti mitte närida ega purustada.

Kui teil on raskusi tableti tervelt alla neelamisega, siis võite selle pooleks teha. Võtke mõlemad tabletipooled järjest, et saada täisannus. Ärge säilitage poolikut tabletti.

Võtke alati arsti poolt soovitatud annus. Nii saate olla kindel, et ravimi toime on täielik ja vähendada ravimiresistentsuse tekkimise riski. Ärge muutke annust, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui saate dialüüsi, võtke Descovy ööpäevane annus pärast dialüüsi lõppu.

Kui te võtate Descovy't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Descovy't rohkem kui on soovitatud annus, võib suurenda ravimi kõrvaltoimete tekkerisk (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*).

Pidage kohe nõu oma arstiga või pöörduge nõustamiseks lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke pudel tablettidega endaga kaasa, siis on teil võimalik näidata, mida te võtsite.

Kui te unustate Descovy't võtta

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

Kui teil jääb annus vahele:

- **kui te märkate seda kuni 18 tunni jooksul** Descovy tavapärase võtmise ajast, peate võtma ühe tableti niipea kui võimalik. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- **kui te märkate seda pärast 18 või enama tunni möödumist** Descovy tavapärase võtmise ajast, ärge võtke vahelejäanud annust. Oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui oksendate vähem kui 1 tunni jooksul pärast Descovy võtmist, võtke veel üks tablett.

Ärge lõpetage Descovy võtmist

Ärge lõpetage Descovy võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata. Descovy võtmise lõpetamine võib tõsiselt kahjustada teie tulevase ravi toimet. Kui Descovy võtmine on mis tahes põhjusel lõpetatud, pidage nõu oma arstiga enne, kui taasalustate Descovy tablettide võtmist.

Kui teie Descovy varud hakkavad lõppema, muretsege lisa arsti või apteekri käest. See on väga oluline, sest viiruse levik võib kiirenda isegi siis, kui ravimi võtmine peatub mõneks päevaks. Haiguse edasine ravimine võib muutuda raskemaks.

Kui teil on nii HIV-infektsioon kui ka B-hepatiit, on eriti oluline mitte lõpetada Descovy ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata. Te võite vajada vereanalüüse mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Mõnedel kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel võib ravi lõpetamine põhjustada hepatiidi ägenemist, mis võib olla eluohtlik.

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Võimalikud rasked kõrvaltoimed, millest teavitage kohe oma arsti.

- **Mis tahes põletiku- või nakkusemärgid.** Mõnedel kaugelearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) ja varasemate oportunistlike infektsioonidega (nõrga immuunsüsteemiga inimestel esinevad infektsioonid) patsientidel võivad eelmistest nakkustest pärinevad põletikumärgid ja sümptomid ilmneda lühikest aega pärast retroviirusvastase ravi alustamist. Arvatakse, et need sümptomid tulenevad organismi immuunvastuse paranemisest, mis võimaldab organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid eksisteerida nähtavate sümptomiteta.

- Pärast HIV-infektsiooni ravimite tarvitamise alustamist võivad tekkida **autoimmuunhaigused** (immuunsüsteem ründab keha terveid kudesid). Autoimmuunhaigused võivad ilmneda mitmeid kuid pärast ravi alustamist. Olge tähelepanelik mis tahes nakkusesümptomite või muude sümptomite osas nagu:
 - lihasnõrkus,
 - nõrkus, mis algab kätest ja jalgadest ning liigub kehatüve suunas,
 - südamepekslemine, värinad või hüperaktiivsus.

→ Kui te märkate endal neid ülal kirjeldatud kõrvaltoimeid, pöörduge kohe oma arsti poole.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida rohkem kui 1-l 10 inimesest)

- iiveldus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida kuni 1-l 10 inimesest)

- ebaharilikud unenäod;
- peavalu;
- pearinglus;
- kõhulahtisus;
- oksendamine;
- kõhuvalu;
- soolegaasid (*puhitus*);
- lööve;
- väsimus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida kuni 1-l 100 inimesest)

- vähenenud vere punaliblede arv (*aneemia*);
- seedehäired, mis avalduvad söömisele järgneva ebamugavustundena (*düspepsia*);
- näo, huulte, keele või kõri paistetus (*angioödeem*);
- sügelus (*pruritus*);
- nõgestõbi (*urtikaaria*);
- liigesevalu (*artralgia*).

→ Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, pidage nõu oma arstiga.

Teised HIV-raviga kaasnedavad võivad kõrvaltoimed

Järgmiste kõrvaltoimete sagedus on teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- **Luuprobleemid.** Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravimit, nt Descovy't saavatel patsientidel võib välja kujuneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu verevarustuse puudulikkus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla seda tüüpi ravimi pikaajaline võtmine, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, väga nõrk immuunsüsteem ja ülekaal. Osteonekroosi tunnused on:
 - liigesejäikus;
 - tuikamine ja valu (eriti puusa-, põlve- ja õlapiirkonnas);
 - liikumisraskus.

→ Kui te märkate ükskõik millist neist sümptomitest, pöörduge oma arsti poole.

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.

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 (vt V lisa) kaudu.

Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Descovy't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja pudelil pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

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 Descovy sisaldab

Toimeained on emtritsitabiin ja tenofoviiralafenamiid. Üks Descovy õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 10 mg tenofoviiralafenamiidile.

Teised koostisosad on

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat.

Õhuke polümeerikate:

Polüvinüülalkohol; titaandioksiid; makrogool 3350; talk; raudoksiid, must (E172).

Kuidas Descovy välja näeb ja pakendi sisu

Descovy õhukese polümeerikattega tabletid on hallid, ristkülikukujulised tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk "GSP" ja teisel "210".

Descovy't tarnitakse pudelites, millest igas on 30 tabletti (sisaldab silikageeli desikanti, mis tuleb jätta pudelisse tablettide kaitsmiseks). Desikant (silikageel) on eraldi kotikeses või karbis, mida ei tohi alla neelata.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga, ja välispakendid, mis sisaldavad 60 (2 pudelit, igas 30) ja 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

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

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

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

Descovy 200 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid emtritsitabiin/tenofoviiralafenamiid

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

1. Mis ravim on Descovy ja milleks seda kasutatakse

Descovy sisaldab kahte toimeainet:

- **emtritsitabiin**, teatud tüüpi retroviirusvastane ravim, mida teatakse kui nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NRTI);
- **tenofoviiralafenamiid**, teatud tüüpi retroviirusvastane ravim, mida teatakse kui nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NtRTI).

Descovy blokeerib viiruse paljunemiseks vajaliku pöördtranskriptaasi ensüümi toimet. Seega, Descovy vähendab HIV-i kogust teie organismis.

Descovy kombinatsioonis muude ravimitega on ette nähtud **inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks** täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kes kaaluvad vähemalt 35 kg.

2. Mida on vaja teada enne Descovy võtmist

Descovy't ei tohi võtta

- **kui olete emtritsitabiini, tenofoviiralafenamiidi** või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud selle infolehe lõigus 6) suhtes allergiline;

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Te peate Descovy võtmise ajal jääma arsti järelevalve alla.

See ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks. Descovy kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida nakkused või teised HIV-infektsiooniga seotud haigused.

Enne Descovy võtmist pidage nõu oma arstiga:

- **Kui teil on maksahaigus või olete põdenud maksahaigust, kaasa arvatud hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse

retroviirusvastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Kui teil esineb infektsioosne B-hepatiit, valib teie arst teile parima raviskeemi.

Kui teil esineb infektsioosne B-hepatiit, võivad maksaprobleemid ägeneda pärast Descovy võtmise lõpetamist. Ärge lõpetage Descovy võtmist arstiga nõu pidamata, vt lõik 3, *Ärge lõpetage Descovy võtmist*.

- Juhul kui teie viirusel on teatud resistentsusmutatsioon, ei pruugi arst teile Descovy't määrata, sest Descovy ei pruugi tõhusalt vähendada viiruse kogust teie kehas.
- **Kui teil on olnud neeruhaigus või kui uuringud on näidanud probleeme neerudega.** Teie arst võib määrata ravi alustamisel ja ravi ajal Descovy'ga vereanalüüse, et jälgida teie neerude tööd.

Kui te võtate Descovy't

Kui te hakkate Descovy't võtma, olge tähelepanelik:

- **mis tahes põletiku- või nakkusemärkide;**
- **liigesevalu, -jäikuse või luuprobleemide suhtes.**

→ **Kui te märkate mõnda neist sümptomitest, teatage sellest otsekohe oma arstile.** Lisateavet vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*.

Descovy pikaajalisel kasutamisel võib teil esineda probleeme neerudega (vt „*Hoiatused ja ettevaatusabinõud*“).

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele, kes on 11-aastased või nooremad või kaaluvad vähem kui 35 kg. Descovy kasutamist 11-aastastel ja noorematel lastel ei ole veel uuritud.

Muud ravimid ja Descovy

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Descovy võib tekitada koostoimeid teiste ravimitega. See võib muuta Descovy või teiste ravimite sisaldust teie veres. See võib peatada teie ravimite asjakohase toimimise või muuta mis tahes kõrvaltoimeid tugevamaks. Mõnedel juhtudel võib arstil tekkida vajadus kohandada teie ravimi annust või kontrollida ravimi sisaldust veres.

Ravimid, mida kasutatakse infektsioosse B-hepatiidi raviks:

Te ei tohi võtta Descovy't koos ravimitega, mis sisaldavad:

- **tenofoviiralafenamiidi,**
- **tenofoviirdisoproksiili,**
- **lamivudiini,**
- **adefoviirdipivoksiili.**

→ **Teatage oma arstile, kui te võtate ükskõik millist neist ravimitest.**

Muud tüüpi ravimid:

Pidage nõu oma arstiga, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- **antibiootikumid**, bakteriaalsete infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks, mis sisaldavad:
 - rifabutiini, rifampitsiini ja rifapentiini;
- **viirusvastased ravimid, HIV raviks:**
 - emtritsitabiin ja tipranaviir;

- **krambivastased ravimid**, epilepsia raviks, nagu nt:
 - karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin;
- **taimsed preparaadid**, depressiooni ja ärevuse raviks, mis sisaldavad:
 - naistepuna (*Hypericum perforatum*).

→ Teatage oma arstile, kui te võtate neid või ükskõik milliseid teisi 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.
- Õelge kohe oma arstile, kui rasestute, ning küsige antiretroviirusravi potentsiaalse kasu ja riskide kohta endale ja oma lapsele.

Kui te olete raseduse ajal kasutanud Descovy'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 imetage last ravi ajal Descovy'ga, sest üks selles ravimis sisalduv toimeaine eritub 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

Descovy võib põhjustada peeringlust. Kui teil tekib Descovy võtmisel uimasus, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid või mehhanisme.

Descovy sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Descovy'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 tablett ööpäevas koos toiduga või ilma.

Noorukid vanuses 12 aastat ja vanemad, kes kaaluvad vähemalt 35 kg: üks tablett päevas koos toiduga või ilma

Kibeda maitse tõttu ei ole soovitatav tabletti närida ega purustada.

Kui teil on raskusi tableti tervelt alla neelamisega, siis võite selle pooleks teha. Võtke mõlemad tabletipooled järjest, et saada täisannus. Ärge säilitage poolikut tabletti.

Võtke alati arsti poolt soovitatud annus. Nii saate olla kindel, et ravimi toime on täielik ja vähendada ravimiresistentsuse tekkimise riski. Ärge muutke annust, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui saate dialüüsi, võtke Descovy ööpäevane annus pärast dialüüsi lõppu.

Kui te võtate Descovy't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Descovy't rohkem kui on soovitatud annus, võib suurenda ravimi kõrvaltoimete tekkerisk (vt lõik 4, *Võimalikud kõrvaltoimed*).

Pidage kohe nõu oma arstiga või pöörduge nõustamiseks lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke pudel tablettidega endaga kaasa, siis on teil võimalik näidata, mida te võtsite.

Kui te unustate Descovy't võtta

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

Kui teil jääb annus vahele:

- **kui te märkate seda kuni 18 tunni jooksul** Descovy tavapärase võtmise ajast, peate võtma ühe tableti niipea kui võimalik. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- **kui te märkate seda pärast 18 või enama tunni möödumist** Descovy tavapärase võtmise ajast, ärge võtke vahelejäanud annust. Oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui oksendate vähem kui 1 tunni jooksul pärast Descovy võtmist, võtke veel üks tablett.

Ärge lõpetage Descovy võtmist

Ärge lõpetage Descovy võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata. Descovy võtmise lõpetamine võib tõsiselt kahjustada teie tulevase ravi toimet. Kui Descovy võtmine on mis tahes põhjusel lõpetatud, pidage nõu oma arstiga enne, kui taasalustate Descovy tablettide võtmist.

Kui teie Descovy varud hakkavad lõppema, muretsege lisa arsti või apteekri käest. See on väga oluline, sest viiruse levik võib kiirenda isegi siis, kui ravimi võtmine peatub mõneks päevaks. Haiguse edasine ravimine võib muutuda raskemaks.

Kui teil on nii HIV-infektsioon kui ka B-hepatiit, on eriti oluline mitte lõpetada Descovy ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata. Te võite vajada vereanalüüse mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Mõnedel kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel võib ravi lõpetamine põhjustada hepatiidi ägenemist, mis võib olla eluohtlik.

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Võimalikud rasked kõrvaltoimed, millest teavitage kohe oma arsti.

- **Mis tahes põletiku- või nakkusemärgid.** Mõnedel kaugelearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) ja varasemate oportunistlike infektsioonidega (nõrga immuunsüsteemiga inimestel esinevad infektsioonid) patsientidel võivad eelmistest nakkustest pärinevad põletikumärgid ja sümptomid ilmneda lühikest aega pärast retroviirusvastase ravi alustamist. Arvatakse, et need sümptomid tulenevad organismi immuunvastuse paranemisest, mis võimaldab organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid eksisteerida nähtavate sümptomiteta.

- Pärast HIV-infektsiooni ravimite tarvitamise alustamist võivad tekkida **autoimmuunhaigused** (immuunsüsteem ründab keha terveid kudesid). Autoimmuunhaigused võivad ilmneda mitmeid kuid pärast ravi alustamist. Olge tähelepanelik mis tahes nakkusesümptomite või muude sümptomite osas nagu:
 - lihasnõrkus,
 - nõrkus, mis algab kätest ja jalgadest ning liigub kehatüve suunas,
 - südamepekslemine, värinad või hüperaktiivsus.

→ Kui te märkate endal neid ülal kirjeldatud kõrvaltoimeid, pöörduge kohe oma arsti poole.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida rohkem kui 1-l 10 inimesest)

- iiveldus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida kuni 1-l 10 inimesest)

- ebaharilikud unenäod;
- peavalu;
- pearinglus;
- kõhulahtisus;
- oksendamine;
- kõhuvalu;
- soolegaasid (*puhitus*);
- lööve;
- väsimus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida kuni 1-l 100 inimesest)

- vähenenud vere punaliblede arv (*aneemia*);
- seedehäired, mis avalduvad söömisele järgneva ebamugavustundena (*düspepsia*);
- näo, huulte, keele või kõri paistetus (*angioödeem*);
- sügelus (*pruritus*);
- nõgestõbi (*urtikaaria*);
- liigesevalu (*artralgia*).

→ Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, pidage nõu oma arstiga.

Teised HIV-raviga kaasnedavad võivad kõrvaltoimed

Järgmiste kõrvaltoimete sagedus on teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- **Luuprobleemid.** Mõnedel kombineeritud retroviirusvastast ravimit, nt Descovy't saavatel patsientidel võib välja kujuneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu verevarustuse puudulikkus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla seda tüüpi ravimi pikaajaline võtmine, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, väga nõrk immuunsüsteem ja ülekaal. Osteonekroosi tunnused on:
 - liigesejäikus;
 - tuikamine ja valu (eriti puusa-, põlve- ja õlapiirkonnas);
 - liikumisraskus.

→ Kui te märkate ükskõik millist neist sümptomitest, pöörduge oma arsti poole.

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.

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 (vt V lisa) kaudu.

Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Descovy't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja pudelil pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

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 Descovy sisaldab

Toimeained on emtritsitabiin ja tenofoviiralafenamiid. Üks Descovy õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg emtritsitabiini ja tenofoviiralafenamiidfumaraati, mis vastab 25 mg tenofoviiralafenamiidile.

Teised koostisosad on

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat.

Õhuke polümeerikate:

Polüvinüülalkohol, titaandioksiid, makrogool 3350, talk, indigokarmiini alumiiniumlakk (E132).

Kuidas Descovy välja näeb ja pakendi sisu

Descovy õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, ristkülikukujulised tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk "GSI" ja teisel "225".

Descovy't tarnitakse pudelites, millest igas on 30 tabletti (sisaldab silikageeli desikanti, mis tuleb jätta pudelisse tablettide kaitsmiseks). Desikant (silikageel) on eraldi kotikeses või karbis, mida ei tohi alla neelata.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga, ja välispakendid, mis sisaldavad 60 (2 pudelit, igas 30) ja 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

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

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

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>.