

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Descovy 200 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 10 mg tenofoviirialafenamidia.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Harmaa, suorakaiteen muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 12,5 mm x 6,4 mm, tabletin toisella puolella merkintä ”GSI” ja toisella puolella ”210”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Descovy on tarkoitettu, yhdessä muiden antiretroviraalisten aineiden kanssa, aikuisille ja vähintään 12 vuoden ikäisille vähintään 35 kg painaville nuorille ihmisen tyypin 1 immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Descovy annetaan taulukossa 1 esitettyjen ohjeiden mukaisesti.

Taulukko 1: Descovy-annos HIV-hoito-ohjelman kolmannen aineen mukaan

Descovy-annos	HIV-hoito-ohjelman kolmas aine (ks. kohta 4.5)
Descovy 200/10 mg kerran vuorokaudessa	Atatsanaviiri ritonaviirin tai kobisistaatin kanssa Darunaviiri ritonaviirin tai kobisistaatin kanssa ¹ Lopinaviiri ritonaviirin kanssa
Descovy 200/25 mg kerran vuorokaudessa	Dolutegraviiri, efavirentsi, maraviroki, nevirapiini, rilpiviriini, raltegraviiri

¹ Descovy-valmistetta 200/10 mg:n kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina tutkittiin darunaviirin 800 mg:n annoksen ja kobisistaatin 150 mg:n annoksen kanssa aiemmin hoitamattomilla tutkittavilla, ks. kohta 5.1.

Annoksen unohtuminen

Jos potilas unohtaa ottaa Descovy-annoksen ja muistaa sen 18 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen on otettava Descovy-tablettinsa mahdollisimman pian ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa Descovy-annoksen ja muistaa sen vasta yli 18 tunnin kuluttua, potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen on otettava seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa 1 tunnin kuluessa Descovy-valmisteen ottamisesta, hänen on otettava toinen tabletti.

Iäkkäät

Descovy-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Descovy-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa aikuisille tai nuorille (jotka ovat vähintään 12-vuotiaita ja painavat vähintään 35 kg), joiden laskennallinen kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on ≥ 30 ml/min. Descovy-hoito on lopetettava, jos potilaan laskennallinen CrCl laskee hoidon aikana arvoon, joka on alle 30 ml/min (ks. kohta 5.2).

Descovy-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa aikuisille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl < 15 ml/min) ja jotka saavat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa. Tällaisilla potilailla on yleensä vältettävä Descovy-hoitoa, mutta Descovy-valmistetta voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen, jos mahdollisten hyötyjen katsotaan olevan mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Hemodialyysihoitopäivinä Descovy annetaan hemodialyysihoidon jälkeen.

Descovy-hoitoa on vältettävä, jos potilaan laskennallinen CrCl on ≥ 15 ml/min ja < 30 ml/min tai jos potilaan CrCl on < 15 ml/min eikä hän saa pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, koska Descovy-valmisteen turvallisuutta näiden potilasryhmien hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla annossuosituksen antamiseen alle 18-vuotiaille lapsille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus.

Maksan vajaatoiminta

Descovy-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Descovy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten tai < 35 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Descovy-tabletit otetaan kerran vuorokaudessa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Kalvopäällysteisen tabletin karvaan maun takia sen pureskelemista tai murskaamista ei suositella.

Jos potilaan on vaikea niellä tabletti kokonaisuutena, tabletti voi puolittaa. Tällöin molemmat puolikkaat otetaan peräkkäin niin, että potilas saa varmasti koko annoksen kerralla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja hepatiitti B- tai hepatiitti C -virusinfektio

Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi antiretroviraalista hoitoa saavilla, kroonista hepatiitti B:tä tai hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla.

Descovy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV-1- ja hepatiitti C -virusinfektio (HCV).

Tenofoviirialafenamidi tehoa hepatiitti B -virukseen (HBV). Samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektioita sairastavilla potilailla Descovy-hoidon lopettamiseen saattaa liittyä hepatiitin vaikeita akuutteja pahenemisjaksoja. Potilaita, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka

lopettavat Descovy-hoidon, on seurattava tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriokokein vähintään usean kuukauden ajan hoidon päätyttyä.

Maksasairaus

Descovy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on merkittävä maksasairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Potilailla, joilla jo entuudestaan on maksan toimintahäiriö, mukaan lukien potilaat, joilla on krooninen aktiivinen hepatiitti, maksan toiminnan poikkeavuuksia esiintyy useammin antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aikana. Siitä syystä heitä on seurattava vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla todetaan viitteitä maksasairauden pahenemisesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

Paino ja metaboliset parametrit

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

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* –altistuksen jälkeen

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

CART-hoidon aloitus voi laukaista vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-potilailla tulehdusreaktion oireettomille tai residuaalisille opportunistisille patogeneille, mikä aiheuttaa vakavia kliinisiä sairauksia tai oireiden pahenemista. Tällaisia reaktioita on havaittu tyypillisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tällaisista reaktioista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on arvioitava ja tarvittaessa on aloitettava niiden hoito.

Myös autoimmunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on raportoitu immuunireaktivaation yhteydessä; raportoitu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee ja tapahtumat saattavat ilmetä useamman kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta.

Potilaat, joiden HIV-1-infektioon liittyy mutaatioita

Descovy-valmisteen käyttöä on vältettävä aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneilla potilailla, joilla on HIV-1-infektio ja siihen liittyvä K65R-mutaatio (ks. kohta 5.1).

Kolmoisnukleosidihoito

Kun tenofoviiridisoproksiilia on annettu kerran vuorokaudessa annosteltavana hoito-ohjelmana yhdessä lamivudiinin ja akabaviirin kanssa tai yhdessä lamivudiinin ja didanosiin kanssa, on raportoitu suuria määriä virologisia epäonnistumisia ja resistenssin ilmenemistä varhaisessa vaiheessa. Tämän vuoksi samoja ongelmia voi ilmetä, jos Descovy-valmistetta annetaan jonkin kolmannen nukleosidianalogin kanssa.

Opportunistiset infektiot

Descovy-valmistetta tai jotakin muuta antiretroviraalista hoitoa saaneille potilaille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektiota ja muita HIV-infektioon liittyviä komplikaatioita, joten HIV:hen liittyvien sairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden on seurattava potilaiden kliinistä tilaa tarkasti.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen CART-hoidon yhteydessä, vaikkakin tapauksille katsotaan olleen monta syytä (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immunosuppressio, suuri painoindeksi). Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä ilmenee nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Nefrotoksisuus

Tenofoviirialafenamidia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä on myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoitu heikentynyttä munuaisten toimintaa, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta ja proksimaalinen tubulopatia. Nefrotoksisuuden mahdollista riskiä, joka johtuu tenofoviirialafenamidin antamisesta aiheutuvasta kroonisesta altistuksesta tenofoviiriin pienille määrille, ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.3).

On suositeltavaa, että kaikkien potilaiden munuaisten toiminta arvioidaan ennen Descovy-hoitoa tai hoitoa aloitettaessa ja että kaikkien potilaiden munuaisten toimintaa myös seurataan hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilaan munuaisten toiminta heikkenee kliinisesti merkittävästi tai ilmenee proksimaalisen tubulopatian merkkejä, Descovy-hoidon lopettamista on harkittava.

Potilaat, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saavat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa

Potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl < 15 ml/min) ja jotka saavat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, on yleensä vältettävä Descovy-hoitoa, mutta Descovy-valmistetta voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen, jos mahdolliset hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 4.2). Tutkimuksessa, jossa emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää annettiin yhdessä elvitegraviiriin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksena yhdistelmätablettina (E/C/F/TAF) HIV-1-infektiota sairastaville aikuisille, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl < 15 ml/min) ja jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, teho säilyi 48 viikon ajan, mutta emtrisitabiinialtistus oli merkittävästi suurempi kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Vaikka uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei todettu, suurentuneen emtrisitabiinialtistuksen vaikutuksista ei ole edelleenkään varmaa tietoa (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Descovy-valmistetta ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti tiettyjen kouristuslääkkeiden (kuten karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin), mykobakteerilääkkeiden (kuten rifampisiinin, rifabutiinin tai rifapentiinin), mäkikuisman ja muiden HIV-proteaaasin estäjien kuin atatsanaviiriin, lopinaviiriin ja darunaviiriin kanssa (ks. kohta 4.5).

Descovy-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti tenofoviiralafenamidia, tenofoviiridisoproksiilia, emtrisitabiinia, lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

Descovy-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti tenofoviiralafenamidia, tenofoviiridisoproksiilia, emtrisitabiinia, lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Emtrisitabiini

In vitro- ja kliinisten farmakokineettisten yhteisvaikutustutkimusten tulokset osoittavat, että CYP-välitteisten yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni, kun emtrisitabiinia käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Emtrisitabiinin samanaikainen käyttö aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta eliminoituvien lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa emtrisitabiinin ja/tai samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen pitoisuuksia. Munuaisten toimintaa heikentävät lääkevalmisteet saattavat suurentaa emtrisitabiinin pitoisuuksia.

Tenofoviiralafenamidi

Tenofoviiralafenamidin kuljettajaproteiinit ovat P-glykoproteiini (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP). Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat P-gp:n ja BCRP:n toimintaan voimakkaasti, voivat saada aikaan muutoksia tenofoviiralafenamidin imeytymisessä. P-gp:n toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden (kuten rifampisiinin, rifabutiinin, karbamatsepiinin ja fenobarbitaalin) odotetaan vähentävän tenofoviiralafenamidin imeytymistä, jolloin tenofoviiralafenamidin pitoisuus plasmassa pienenee. Tämä saattaa johtaa Descovy-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen. Descovy-valmisteen samanaikaisen antamisen muiden P-gp:n ja BCRP:n toimintaa estävien lääkevalmisteiden (kuten kobisistaatin, ritonaviirin tai siklosporiinin) kanssa odotetaan lisäävän tenofoviiralafenamidin imeytymistä ja suurentavan sen pitoisuutta plasmassa. *In vitro* -tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella tenofoviiralafenamidin ja ksantiinioksidaasin estäjien (kuten febuksostaatin) samanaikaisen antamisen ei odoteta lisäävän systeemistä altistusta tenofoviirille *in vivo*.

Tenofoviiralafenamidi ei estä entsyymejä CYP 1A2, CYP 2B6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19 tai CYP 2D6 *in vitro*. Se ei estä tai indusoi entsyymiä CYP 3A *in vivo*. Tenofoviiralafenamidi on OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatti *in vitro*. OATP1B1:n ja OATP1B3:n aktiivisuus saattaa vaikuttaa tenofoviiralafenamidin jakautumiseen elimistössä.

Muut yhteisvaikutukset

Tenofoviiralafenamidi ei ole ihmisen uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi (UGT) 1A1 -entsyymien estäjä *in vitro*. Ei tiedetä, onko tenofoviiralafenamidi muiden UGT-entsyymien estäjä. Emtrisitabiini ei estänyt ei-spesifisen UGT-substraatin glukuronidaatioreaktiota *in vitro*.

Seuraavassa taulukossa 2 esitetään Descovy-valmisteen aineosien ja mahdollisten samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset (taulukossa ”↑” = suurenee, ”↓” = pienenee, ”↔” = ei muutosta). Kuvatut yhteisvaikutukset perustuvat tutkimuksiin, jotka on tehty Descovy-valmisteella tai Descovy-valmisteen aineosilla erikseen ja/tai yhdistelmänä, tai ne ovat mahdollisia lääkkeiden yhteisvaikutuksia, joita saattaa ilmetä Descovy-valmistetta käytettäessä.

Taulukko 2: Descovy-valmisteen yksittäisten aineosien ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna ¹	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ²	Suositus käytöstä samanaikaisesti Descovy-valmisteen kanssa
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Sienilääkkeet		
Ketokonatsoli Itrakonatsoli	Yhteisvaikutuksia Descovy-valmisteen kummankaan aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikaisen käytön ketokonatsolin tai itraconatsolin (voimakkaita P-gp:n estäjiä) kanssa odotetaan suurentavan tenofoviiralafenamidin pitoisuuksia plasmassa.	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.
Flukonatsoli Isavukonatsoli	Yhteisvaikutuksia Descovy-valmisteen kummankaan aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö flukonatsolin tai isavukonatsolin kanssa saattaa suurentaa tenofoviiralafenamidin pitoisuuksia plasmassa.	Descovy-annos määrätään samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen lääkkeen mukaan (ks. kohta 4.2).
Mykobakteerilääkkeet		
Rifabutiini Rifampisiini Rifapentiini	Yhteisvaikutuksia Descovy-valmisteen kummankaan aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö rifampisiinin, rifabutiinin ja rifapentiinin (jotka kaikki ovat P-gp:n indusoijia) kanssa saattaa pienentää tenofoviiralafenamidin pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Descovy-valmisteen samanaikaista käyttöä rifabutiinin, rifampisiinin tai rifapentiinin kanssa ei suositella.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna ¹	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ²	Suositus käytöstä samanaikaisesti Descovy-valmisteen kanssa
Lääkevalmisteet hepatiitti C -virusinfektion hoitoon		
Ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) / sofosbuviiri (400 mg kerran vuorokaudessa), emtrisitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa) / tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa) ³	<p>Ledipasviiri: AUC: ↑ 79 % C_{max}: ↑ 65 % C_{min}: ↑ 93 %</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↑ 47 % C_{max}: ↑ 29 %</p> <p>Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66 %</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Ledipasviirin tai sofosbuviirin annosta ei tarvitse muuttaa. Descovy-annos määrätään samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen lääkkeen mukaan (ks. kohta 4.2).
Ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) / sofosbuviiri (400 mg kerran vuorokaudessa), emtrisitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa) / tenofoviirialafenamidi (25 mg kerran vuorokaudessa) ⁴	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔</p>	Ledipasviirin tai sofosbuviirin annosta ei tarvitse muuttaa. Descovy-annos määrätään samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen lääkkeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna ¹	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ²	Suositus käytöstä samanaikaisesti Descovy-valmisteen kanssa
Sofosbuviiri (400 mg kerran vuorokaudessa) / velpatasviiri (100 mg kerran vuorokaudessa), emtrisitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa) / tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa) ³	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↑ 37 % C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58 %</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 30 % C_{min}: ↑ 60 %</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20 %</p>	Sofosbuviirin, velpatasviirin tai voksilapreviirin annosta ei tarvitse muuttaa. Descovy-annos määrätään samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen lääkkeen mukaan (ks. kohta 4.2).
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg kerran vuorokaudessa) ⁷ / emtrisitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa) / tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa) ³	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27 %</p> <p>Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔</p> <p>Voksilapreviiri: AUC: ↑ 171 % C_{min}: ↑ 350 % C_{max}: ↑ 92 %</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21 %</p>	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna ¹	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ²	Suositus käytöstä samanaikaisesti Descovy-valmisteen kanssa
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg kerran vuorokaudessa) ⁷ / emtrisitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa) / tenofoviirialafenamidi (25 mg kerran vuorokaudessa) ⁴	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voksilapreviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ 52 % C_{max}: ↑ 32 %</p>	Sofosbuviirin, velpatasviirin tai voksilapreviirin annosta ei tarvitse muuttaa. Descovy-annos määrätään samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen lääkkeen mukaan (ks. kohta 4.2).
ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKKEET		
HIV-proteaasin estäjät		
Atatsanaviiri/kobisistaatti (300 mg/150 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (10 mg)	<p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ 75 % C_{max}: ↑ 80 %</p> <p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.
Atatsanaviiri/ritonaviiri (300/100 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (10 mg)	<p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ 91 % C_{max}: ↑ 77 %</p> <p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.
Darunaviiri/kobisistaatti (800/150 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (25 mg kerran vuorokaudessa) ⁵	<p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 224 % C_{max}: ↑ 216 % C_{min}: ↑ 221 %</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna¹	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos²	Suositus käytöstä samanaikaisesti Descovy-valmisteen kanssa
Darunaviiri/ritonaviiri (800/100 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa)	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 105 % C _{max} : ↑ 142 % Darunaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.
Lopinaviiri/ritonaviiri (800/200 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa)	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 119 % Lopinaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.
Tipranaviiri/ritonaviiri	Yhteisvaikutuksia Descovy-valmisteen kummarkaan aineosan kanssa ei ole tutkittu. Tipranaviiri/ritonaviiri saa aikaan P-gp:n induktion. Tenofoviiri-alafenamidialtistuksen oletetaan pienenevän, kun tipranaviiria/ritonaviiria käytetään yhdessä Descovy-valmisteen kanssa.	Samanaikaista käyttöä Descovy-valmisteen kanssa ei suositella.
Muut proteaasin estäjät	Vaikutusta ei tunneta.	Saatavissa ei ole tietoja, joiden perusteella voitaisiin laatia annostussuosituksia samanaikaisesta käytöstä muiden proteaasin estäjien kanssa.
Muut antiretroviraaliset HIV-lääkkeet		
Dolutegraviiri (50 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa) ³	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegraviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/25 mg kerran vuorokaudessa.
Rilpiviriini (25 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (25 mg kerran vuorokaudessa)	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/25 mg kerran vuorokaudessa.
Efavirentsi (600 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (40 mg kerran vuorokaudessa) ⁴	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 22 %	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/25 mg kerran vuorokaudessa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna ¹	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ²	Suositus käytöstä samanaikaisesti Descovy-valmisteen kanssa
Maraviroki Nevirapiini Raltegraviiri	Yhteisvaikutuksia Descovy-valmisteen kummankaan aineosan kanssa ei ole tutkittu. Maravirokin, nevirapiinin tai raltegraviirin ei odoteta vaikuttavan tenofoviirialafenamidialtistukseen eikä tenofoviirialafenamidialtistuksen odoteta vaikuttavan maravirokin, nevirapiinin tai raltegraviirin kannalta merkityksellisiin aineenvaihdunta- ja erittymisreitteihin.	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/25 mg kerran vuorokaudessa.
<i>KOURISTUSLÄÄKKEET</i>		
Okskarbatsepiini Fenobarbitaali Fenytoiini	Yhteisvaikutuksia Descovy-valmisteen kummankaan aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö okskarbatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin (jotka kaikki ovat P-gp:n indusoijia) kanssa saattaa pienentää tenofoviirialafenamidin pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Descovy-valmisteen samanaikaista käyttöä okskarbatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin kanssa ei suositella.
Karbamatsepiini (titrattu annoksesta 100 mg annokseen 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa), emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi (200 mg/25 mg kerran vuorokaudessa) ^{5,6}	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↓ 55 % C _{max} : ↓ 57 % Samanaikainen käyttö karbamatsepiinin (joka on P-gp:n indusoija) kanssa pienentää tenofoviirialafenamidin pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Descovy-valmisteen samanaikaista käyttöä karbamatsepiinin kanssa ei suositella.
<i>MASENNUSLÄÄKKEET</i>		
Sertraliini (50 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa) ³	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertraliini: AUC: ↑ 9 % C _{max} : ↑ 14 %	Sertraliinin annosta ei tarvitse muuttaa. Descovy-annos määrätään samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen lääkkeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna ¹	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ²	Suositus käytöstä samanaikaisesti Descovy-valmisteen kanssa
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Yhteisvaikutuksia Descovy-valmisteen kummankaan aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö mäkikuisman (P-gp:n indusoija) kanssa saattaa pienentää tenofoviirialafenamidipitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Descovy-valmisteen samanaikaista käyttöä mäkikuisman kanssa ei suositella.
IMMUUNISALPAAJAT		
Siklosporiini	Yhteisvaikutuksia Descovy-valmisteen kummankaan aineosan kanssa ei ole tutkittu. Siklosporiinin (voimakas P-gp:n estäjä) samanaikaisen annon odotetaan suurentavan tenofoviirialafenamidin pitoisuutta plasmassa.	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.
EHKÄISYTABLETIT		
Norgestimaatti (0,180/0,215/0,250 mg kerran vuorokaudessa), etinyyliestradioli (0,025 mg kerran vuorokaudessa), emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi (200/25 mg kerran vuorokaudessa) ⁵	Norelgestromiini: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestreeli: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Norgestimaatin/etinyyliestradiolin annosta ei tarvitse muuttaa. Descovy-annos määrätään samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen lääkkeen mukaan (ks. kohta 4.2).
SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET		
Suun kautta annettu midatsolaami (2,5 mg:n kerta-annos), tenofoviirialafenamidi (25 mg kerran vuorokaudessa)	Midatsolaami: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Midatsolaamin annosta ei tarvitse muuttaa. Descovy-annos määrätään samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen lääkkeen mukaan (ks. kohta 4.2).
Laskimoon annettu midatsolaami (1 mg:n kerta-annos), tenofoviirialafenamidi (25 mg kerran vuorokaudessa)	Midatsolaami: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Mainitut annokset ovat kliinisissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa käytettyjä annoksia.

² Kun tietoja lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksista on saatavilla.

³ Tämä tutkimus tehtiin käyttäen elvitegraviiria, kobisistaattia, emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia sisältävää kiinteäannoksista yhdistelmätablettia.

⁴ Tutkimus tehtiin käyttäen emtrisitabiinia, rilpiviriinia ja tenofoviirialafenamidia sisältävää kiinteäannoksista yhdistelmätablettia.

⁵ Descovy-valmistetta käyttäen tehty tutkimus

⁶ Tässä tutkimuksessa emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmä otettiin ruoan kanssa.

⁷ Tutkimus tehtiin käyttäen 100 mg:n lisäannosta voksilapreviiria, jotta saavutettaisiin HCV-infektiopotilailla odotettavissa olevat voksilapreviirialistukset.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Descovy-valmisteella tai sen aineosilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskaana olevilla naisilla. Tietoja tenofoviirialafenamidin käytöstä raskaana oleville naisille on saatavilla vain vähän (alle 300 raskaudesta) tai ei lainkaan. Sen sijaan emtrisitabiinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa on olemassa laajalti tietoja (yli 1 000 altistustapauksesta), jotka eivät viittaa emtrisitabiinin epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu emtrisitabiinin suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen liittyviin tekijöihin, tiineyteen, sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Eläimillä tehdyissä tenofoviirialafenamidikokeissa ei ole ilmennyt näyttöä haitallisista vaikutuksista hedelmällisyyteen liittyviin tekijöihin, tiineyteen tai sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Descovy-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidosta koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset sikiölle aiheutuvat riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tenofoviirialafenamidi ihmisen rintamaitoon. Emtrisitabiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että tenofoviiri erittyy maitoon.

Ei ole riittävästi tietoja emtrisitabiinin ja tenofoviirin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Sen vuoksi Descovy-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja Descovy-valmisteen käytöstä ihmisille ei ole saatavilla. Eläinkokeissa emtrisitabiini ja tenofoviirialafenamidi eivät vaikuttaneet paritteluun tai hedelmällisyyteen liittyviin tekijöihin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Descovy-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että Descovy-hoidon aikana on raportoitu huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusten arviointi perustuu turvallisuustietoihin kaikista vaiheen 2 ja 3 tutkimuksista, joissa HIV-1-infektiota sairastavat potilaat saivat emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia sisältäviä lääkevalmisteita, sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen käyttöön. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa aiemmin hoitamattomille aikuispotilaille annettiin emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (elvitegraviiri 150 mg / kobisistaatti 150 mg / emtrisitabiini 200 mg / tenofoviirialafenamidi (fumaraattina) 10 mg) (E/C/F/TAF) 144 viikon ajan, useimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ripuli (7 %), pahoinvointi (11 %) ja päänsärky (6 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 3 elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Taulukko 3: Haittavaikutustaulukko¹

Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	
Melko harvinainen:	anemia ²
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Yleinen:	epänormaalit unet
<i>Hermosto</i>	
Yleinen:	päänsärky, huimaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Hyvin yleinen:	pahoinvointi
Yleinen:	ripuli, oksentelu, vatsakipu, ilmavaivat
Melko harvinainen:	dyspepsia
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>	
Yleinen:	ihottuma
Melko harvinainen:	angioedeema ^{3,4} , kutina, urtikaria ⁴
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Melko harvinainen	nivelkipu
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Yleinen:	uupumus

¹ Kaikki haittavaikutukset angioedeemaa, anemiaa ja urtikariaa lukuun ottamatta (ks. alaviitteet 2, 3 ja 4) todettiin F/TAF-aineosia sisältävien valmisteiden kliinisissä tutkimuksissa. Esiintymistiheydet saatiin vaiheen 3 kliinisistä E/C/F/TAF-tutkimuksista, joihin osallistui 866 aiemmin hoitamaton aikuispotilasta 144 hoitoviikon ajan (GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111).

² Tätä haittavaikutusta ei havaittu F/TAF-aineosia sisältävien valmisteiden kliinisissä tutkimuksissa, vaan se todettiin emtrisitabiiniin kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen, kun emtrisitabiinia käytettiin muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

³ Tämä haittavaikutus todettiin emtrisitabiinia sisältävien valmisteiden seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

⁴ Tämä haittavaikutus todettiin tenofoviiralafenamidia sisältävien valmisteiden seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-potilailla CART-hoidon aloitus saattaa laukaista tulehdusreaktion oireettomille tai residuaalisille opportunistisille infektioille. Myös autoimmunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmunihepatiittia) on raportoitu; ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee ja tapahtumat saattavat ilmetä useamman kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä tai pitkälle edennyt HIV-infektio tai jotka saavat pitkäaikaista CART-hoitoa. Tapausten esiintymistiheys on tuntematon (ks. kohta 4.4).

Lipidiarvojen muutokset laboratoriotutkimuksissa

Tutkimuksissa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, paastolipidien, kuten kokonaiskolesterolin, LDL (*low-density lipoprotein*)-kolesterolin, HDL (*high-density lipoprotein*)-kolesterolin ja triglyseridien, kohonneita arvoja lähtötilanteeseen nähden havaittiin sekä tenofoviiralafenamidifumaraatti- että tenofoviiridisoproksiilifumaraattihoitoryhmässä viikolla 144. Näiden arvojen suurenemisen mediaani lähtötilanteeseen nähden oli suurempi E/C/F/TAF-ryhmässä kuin ryhmässä, jossa potilaat saivat elvitegraviiria 150 mg / kobisistaattia 150 mg / emtrisitabiinia 200 mg / tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina) 245 mg (E/C/F/TDF), viikolla 144 ($p < 0,001$ erolle hoitoryhmien välillä kokonaiskolesterolin, LDL- ja HDL-kolesterolin ja triglyseridien paastoarvojen

osalta). Mediaani (Q1, Q3) kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin välisen suhteen muutokselle lähtötilanteeseen nähden viikolla 144 oli 0,2 (-0,3; 0,7) E/C/F/TAF-ryhmässä ja 0,1 (-0,4; 0,6) E/C/F/TDF-ryhmässä (p = 0,006 ryhmien väliselle erolle).

Virologisen vasteen saavuttaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa siirryttiin emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiilifumaraattiyhdistelmästä Descovy-valmisteeseen samalla kun jatkettiin hoitoa kolmannella antiretroviraalisella lääkkeellä (tutkimus GS-US-311-1089), kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin ja triglyseridien paastoarvojen havaittiin kohonneen Descovy-hoitohaarassa lähtötilanteeseen verrattuna, kun taas emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiilifumaraattiryhmässä muutokset olivat vähäisiä (p ≤ 0,009, ryhmien välinen ero, muutokset lähtötilanteeseen verrattuna). HDL-kolesterolin ja glukoosin mediaanipaastoarvojen muutokset sekä kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin paastoarvojen välisen suhteen muutokset olivat pieniä lähtötilanteeseen verrattuna kummassakin hoitohaarassa viikolla 96. Minkään näistä muutoksista ei katsottu olevan kliinisesti merkityksellinen.

Virologisen vasteen saavuttaneilla aikuispotilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa siirryttiin abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmästä Descovy-valmisteeseen samalla kun jatkettiin hoitoa kolmannella antiretroviraalisella lääkkeellä (tutkimus GS-US-311-1717), muutokset lipidiarvoissa olivat hyvin vähäisiä.

Metaboliset parametrit

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

Pediatriset potilaat

Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin turvallisuutta arvioitiin viikkoon 48 asti avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-292-0106), jossa 12 – < 18-vuotiaat pediatriset HIV-1-infektiopotilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, saivat emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia samanaikaisesti elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa annettun emtrisitabiini-tenofoviirialafenamidiyhdistelmän turvallisuusprofiili 50 nuorella potilaalla oli samanlainen kuin aikuisten turvallisuusprofiili (ks. kohta 5.1).

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin turvallisuutta arvioitiin viikkoon 144 asti avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-292-0112), jossa 248 HIV-1-infektiopotilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa (n = 6) tai jotka olivat saavuttaneet virologisen vasteen (n = 242) ja joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus Cockcroft-Gault-menetelmän avulla [eGFR_{CG}]: 30–69 ml/min), sai emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia samanaikaisesti elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Turvallisuusprofiili oli lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla samanlainen kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia (ks. kohta 5.1).

Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän turvallisuutta arvioitiin viikkoon 48 asti yksihaaraisessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-292-1825), jossa 55:lle virologisen vasteen saavuttaneelle HIV-1-infektiopotilaalle, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR_{CG} < 15 ml/min) ja jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoidoa, annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei todettu loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla, jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoidoa ja joille annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio

Kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa annettujen emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän (elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi [E/C/F/TAF]) turvallisuutta arvioitiin viikkoon 48 asti 72 potilaalla, joilla oli samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka saivat hoitoa HIV-infektioon, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-292-1249), jossa potilaat vaihdettiin toisesta antiretroviraalisesta hoidosta (jossa 69 potilasta 72:sta sai tenofoviiridisoproksiilifumaraattia [TDF]) E/C/F/TAF-hoitoon. Näiden vähäisten tietojen perusteella emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin sekä elvitegraviirin ja kobisistaatin muodostaman kiinteäannoksisen yhdistelmätabletin turvallisuusprofiili oli HIV- ja HBV-infektioita sairastavilla potilailla samanlainen kuin potilailla, joilla on vain HIV-1-infektio (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilasta täytyy seurata myrkytysoireiden varalta (ks. kohta 4.8). Descovy-valmisteen yliannostusta hoidetaan tavanomaisella tukihoidolla, johon kuuluvat potilaan peruselintoimintojen tarkkailu ja potilaan kliinisen tilan seuranta.

Emtrisitabiinia voidaan poistaa hemodialyysillä, joka poistaa noin 30 % emtrisitabiiniannoksesta 3 tunnin dialyysijakson aikana, joka aloitetaan 1,5 tunnin sisällä emtrisitabiiniannoksen antamisesta. Tenofoviiri poistuu tehokkaasti hemodialyysillä, jolloin sen poistumiskerroin on noin 54 %. Ei ole tietoa siitä, voidaanko emtrisitabiinia tai tenofoviiria poistaa peritoneaaldialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet; HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: J05AR17.

Vaikutusmekanismi

Emtrisitabiini on nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä (NRTI) ja 2'-deoksisytidiinin nukleosidianalogi. Solun entsyymit fosforyloivat emtrisitabiinin emtrisitabiinitrifosfaatiksi. Emtrisitabiinitrifosfaatti estää HI-viruksen replikaatiota liittymällä viruksen deoksiribonukleinihappoon (DNA) HIV:n käänteiskopioijaentsyymien avulla, mikä johtaa DNA-ketjutuksen keskeytymiseen. Emtrisitabiini tehoaa HIV-1-, HIV-2- ja HBV-infektioihin.

Tenofoviirialafenamidi on nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä (NtRTI) ja tenofoviirin fosfonamidaattiainiolääke (2'-deoksiadenosiinimonofosfaattianalogi). Tenofoviirialafenamidi pystyy siirtymään soluihin läpäisemällä solukalvon. Koska tenofoviirialafenamidi on stabiilimpi plasmassa ja aktivoituu intrasellulaarisesti katepsiini A:n katalysoiman hydrolyysin ansiosta, tenofoviirialafenamidi konsentroidaan tenofoviiridisoproksiilifumaraattia tehokkaammin tenofoviiria perifeerisen veren mononukleaarisoluihin tai muihin HI-viruksen kohdesoluihin, kuten lymfosyytteihin ja makrofageihin. Tämän jälkeen intrasellulaarinen tenofoviiri fosforyloituu farmakologisesti aktiiviseksi tenofoviiridifosfaattimetaboliitiksi. Tenofoviiridifosfaatti estää HI-viruksen replikaatiota liittymällä viruksen DNA:han HIV:n käänteiskopioijaentsyymien avulla, mikä johtaa DNA-ketjutuksen keskeytymiseen.

Tenofoviiri tehoaa HIV-1-, HIV-2- ja HBV-infektioihin.

Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Emtrisitabiinille ja tenofoviirialafenamidille on osoitettu synergistinen antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä. Emtrisitabiiniin tai tenofoviirialafenamidiin liittyvää antagonismia ei havaittu, kun niitä käytettiin muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

Emtrisitabiinin antiviraalinen vaikutus HIV-1:n laboratorio- ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, MAGI-CCR5-solulinjassa ja perifeerisen veren mononuklearisoluissa. Emtrisitabiinin 50-prosenttisesti tehoavan pitoisuuden (EC50) arvot olivat välillä 0,0013–0,64 µM. Emtrisitabiinilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä HIV-1:n linjoja A, B, C, D, E, F ja G vastaan (EC50-arvot olivat 0,007–0,075 µM), ja sillä osoitettiin olevan kantaspesifinen vaikutus HIV-2-virusta vastaan (EC50-arvot olivat 0,007–1,5 µM).

Tenofoviirialafenamidin antiviraalinen vaikutus HIV-1:n alatyypin B laboratorio- ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, perifeerisen veren mononuklearisoluissa, primaareissa monosyytti-/makrofagisoluuissa ja CD4+-T-lymfosyyteissä. Tenofoviirialafenamidin EC50-arvot olivat 2,0–14,7 nM. Tenofoviirialafenamidilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä kaikkia HIV-1-ryhmiä vastaan (M, N ja O), mukaan lukien alatyypit A, B, C, D, E, F ja G (EC50-arvot olivat 0,10–12,0 nM), ja sillä osoitettiin olevan kantaspesifinen vaikutus HIV-2-virusta vastaan (EC50-arvot olivat 0,91–2,63 nM).

Resistenssi

In vitro

Heikentynyt herkkyys emtrisitabiinille liittyy M184V/I-mutaatioihin HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä.

HIV-1-isolaatit, joiden herkkyys tenofoviirialafenamidille on heikentynyt, ilmentävät K65R-mutaatiota HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä, minkä lisäksi HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä on havaittu ohimenevästi K70E-mutaatiota.

Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa

Vaiheen 3 tutkimusten GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä ja jotka saivat emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia (10 mg) elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina, tehdyssä yhdistetyssä analyysissä suoritettiin genotyypitys plasman HIV-1-isolaateille kaikilla potilailla, joilla HIV-1 RNA -määrä oli ≥ 400 kopiota/ml vahvistetun virologisen epäonnistumisen hetkellä, viikolla 144 tai tutkimuslääkkeen käytön ennenaikaisen lopettamisen hetkellä. Viikkoon 144 asti havaittiin yhden tai useamman emtrisitabiini-, tenofoviirialafenamidi- tai elvitegraviiriresistenssiin liittyvän primaarimutaation kehittyminen HIV-1-isolaateissa 12 potilaalla 22 potilaasta, joilla oli arvioitavia genotyypitietoja pareiksi järjestetyistä lähtötilanteen ja epäonnistuneen E/C/F/TAF-hoidon isolaateista (12 potilasta 866:sta [1,4 %]), verrattuna 12 potilaaseen 20 potilaasta, joilta saatiin epäonnistuneen hoidon isolaatit ja joilla oli arvioitavia genotyypitietoja E/C/F/TDF-hoitoa saaneessa ryhmässä (12 potilasta 867:sta [1,4 %]). E/C/F/TAF-ryhmässä ilmaantuneet mutaatiot olivat M184V/I (n = 11) ja K65R/N (n = 2) käänteiskopioijaentsyymissä ja T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) ja N155H (n = 2) integraasissa. Niiden 12 E/C/F/TDF-ryhmän potilaan, joille kehittyi resistenssi, HIV-1-isolaateissa ilmaantuneet mutaatiot olivat M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) ja L210W (n = 1) käänteiskopioijaentsyymissä ja E92Q/V (n = 4) ja Q148R (n = 2) ja N155H/S (n = 3) integraasissa. Molempien hoitoryhmien potilailla, joille kehittyi resistenssimutaatioita elvitegraviirille integraasissa, kehittyi myös useimmissa HIV-1-isolaateissa resistenssimutaatioita emtrisitabiinille käänteiskopioijaentsyymissä.

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio

Kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli saavutettu virologinen vaste HI-viruksen suhteen ja joilla oli samanaikainen krooninen hepatiitti B -infektio, potilaille annettiin emtrisitabiinia ja

tenofoviirialafenamidia elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (E/C/F/TAF) 48 viikon ajan (GS-US-292-1249, n = 72). Näistä potilaista 2 oli sopivia resistenssianalyysiin. Näillä 2 potilaalla ei tunnistettu HIV-1:ssä eikä HBV:ssä yhtään aminohapposubstituutiota, joka olisi liittynyt resistenssiin jollekin E/C/F/TAF-valmisteen aineosalle.

Ristiresistenssi HIV-1-infektipotilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa tai joilla oli saavutettu virologinen vaste

Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I-substituutio, olivat ristiresistenttejä lamivudiinille, mutta edelleen herkkiä didanosiinille, stavudiinille, tenofoviirille ja tsidovudiinille.

K65R- ja K70E-mutaatiot heikentävät herkkyyttä abakaviirille, didanosiinille, lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviirille, mutta säilyttävät herkkyuden tsidovudiinille.

Moninukleosidiresistentillä HIV-1:llä, jossa on T69S:n kaksoisinsertiomutaatio tai jossa on Q151M-mutaatioyhdistelmä, joka sisältää mutaation K65R, todettiin heikentynyt herkkyys tenofoviirialafenamidille.

Kliiniset tiedot

Potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, ei ole tehty turvallisuutta ja tehoa arvioineita tutkimuksia Descovy-valmisteella.

Descovy-valmisteen kliininen teho vahvistettiin tutkimuksissa, jotka tehtiin emtrisitabiinilla ja tenofoviirilla, jotka annettiin elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena E/C/F/TAF-yhdistelmätablettina.

Potilaat, joilla oli HIV-1-infektio ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa

Tutkimuksissa GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko emtrisitabiinia 200 mg ja tenofoviirialafenamidia 10 mg (n = 866) kerran vuorokaudessa tai emtrisitabiinia 200 mg + tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina) 245 mg (n = 867 kerran vuorokaudessa), niin että molemmat annettiin elvitegraviirin 150 mg + kobisistaatin 150 mg kanssa kiinteäannoksisina yhdistelmätabletteina. Potilaiden keski-ikä oli 36 vuotta (vaihteluväli 18–76), 85 % oli miehiä, 57 % valkoihoisia, 25 % mustaihoisia ja 10 % aasialaisia. 19 % potilaista määriteltiin latinalaisamerikkalaisiksi. HIV-1 RNA:n lähtötilanteen keskiarvo plasmassa oli 4,5 log₁₀ kopiota/ml (vaihteluväli 1,3–7,0) ja 23 %:lla lähtötilanteen virustaakka oli > 100 000 kopiota/ml. Lähtötilanteen CD4+ -solumäärän keskiarvo oli 427 solua/mm³ (vaihteluväli 0–1 360) ja 13 %:lla potilaista CD4+ -solumäärä oli < 200 solua/mm³.

E/C/F/TAF osoittautui tilastollisesti paremmaksi HIV-1 RNA -arvon < 50 kopiota/ml saavuttamisessa verrattuna E/C/F/TDF-hoitoon viikolla 144. Prosentuaalinen ero oli 4,2 % (95 %:n luottamusväli: 0,6–7,8 %). Yhdistetyt hoitotulokset viikoilla 48 ja 144 esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4: Tutkimusten GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 yhdistetyt virologiset tulokset viikoilla 48 ja 144^{a,b}

	Viikko 48		Viikko 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Hoitojen välinen ero	2,0 % (95 %:n luottamusväli: -0,7–4,7 %)		4,2 % (95 %:n luottamusväli: 0,6–7,8 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 tai 144 aikaikkunassa	4 %	6 %	11 %	16 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml ^c	2 %	4 %	9 %	11 %
Tietoja puuttui aikaikkunan ajalta, mutta potilaat käyttivät tutkimuslääkettä	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Niiden potilaiden osuus (%), joilla HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml, alaryhmittäin				
Ikä				
< 50-vuotiaat	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50-vuotiaat	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Sukupuoli				
Mies	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Nainen	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Rotu				
Mustaihoinen	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Muu kuin mustaihoinen	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Lähtötilanteen virustaakka				
≤ 100 000 kopiota/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100 000 kopiota/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
Lähtötilanteen CD4+-solumäärä				
< 200 solua/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 solua/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
HIV-1 RNA < 20 kopiota/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Hoitojen välinen ero	0,4 % (95 %:n luottamusväli: -3,0–3,8 %)		5,4 % (95 %:n luottamusväli: 1,5–9,2 %)	

E/C/F/TAF = elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi

E/C/F/TDF = elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirisoproksiilifumaraatti

- a Viikon 48 aikaikkuna sisälsi päivien 294 ja 377 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna); viikon 144 aikaikkuna sisälsi päivien 966 ja 1 049 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).
- b Molemmissa tutkimuksissa potilaat stratifioitiin lähtötilanteen HIV-1 RNA:n mukaan (≤ 100 000 kopiota/ml, > 100 000, ≤ 400 000 kopiota/ml tai > 400 000 kopiota/ml), CD4+ -solumäärän mukaan (< 50 solua/μl, 50–199 solua/μl tai ≥ 200 solua/μl) ja alueen mukaan (Yhdysvallat tai muu kuin Yhdysvallat).
- c Sisältää potilaat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml viikon 48 tai 144 aikaikkunassa; potilaat, jotka lopettivat hoidon ennenaikaisesti tehon puutteen tai häviämisen vuoksi; potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi ja joiden virusarvo lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml.
- d Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi milloin tahansa alkaen päivästä 1 koko aikaikkunan loppuun asti, jos tämän vuoksi ei saatu virologisia tietoja hoidosta määritellyn aikaikkunan aikana.

- e Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haittapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, esim. vetäytyivät tutkimuksesta tai putosivat pois seurannasta.

Viikolla 48 CD4⁺ -solumäärä oli suurentunut lähtötilanteesta keskimäärin 230 solua/mm³ E/C/F/TAF-yhdistelmää saaneilla potilailla ja 211 solua/mm³ E/C/F/TDF-yhdistelmää saaneilla potilailla (p = 0,024) ja viikolla 144 keskimäärin 326 solua/mm³ E/C/F/TAF-yhdistelmää saaneilla potilailla ja 305 solua/mm³ E/C/F/TDF-yhdistelmää saaneilla potilailla (p = 0,06).

Descovy-valmisteen kliininen teho potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, vahvistettiin myös tutkimuksessa, jossa annettiin emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia (10 mg) darunaviirin (800 mg) ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (D/C/F/TAF). Tutkimuksessa GS-US-299-0102 potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko kiinteäannoksista D/C/F/TAF-yhdistelmää kerran vuorokaudessa (n = 103) tai darunaviiria ja kobisistaattia emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiilifumaraattiyhdistelmän kanssa kerran vuorokaudessa (n = 50). Niiden potilaiden osuudet, joiden plasman HIV-1 RNA oli < 50 kopiota/ml ja < 20 kopiota/ml, esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5: Tutkimuksen GS-US-299-0102 virologiset tulokset viikolla 24 ja 48^a

	Viikko 24		Viikko 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunaviiri, kobisistaatti ja emtrisitabiini/tenofoviiri- disoproksiilifumaraatti (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunaviiri, kobisistaatti ja emtrisitabiini/tenofoviiri- disoproksiilifumaraatti (n = 50)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	75 %	74 %	77 %	84 %
Hoitojen välinen ero	3,3 % (95 %:n luottamusväli: -11,4–18,1 %)		-6,2 % (95 %:n luottamusväli: -19,9–7,4 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml^b	20 %	24 %	16 %	12 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 aikaikkunassa	5 %	2 %	8 %	4 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittapahtuman tai kuoleman vuoksi ^c	1 %	0	1 %	2 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml ^d	4 %	2 %	7 %	2 %
Tietoja puuttui aikaikkunan ajalta, mutta potilaat käyttivät tutkimuslääkettä	0	0	0	0
HIV-1 RNA < 20 kopiota/ml	55 %	62 %	63 %	76 %
Hoitojen välinen ero	-3;5 % (95 %:n luottamusväli: -19,8–12,7 %)		-10,7 % (95 %:n luottamusväli: -26,3–4,8 %)	

D/C/F/TAF = darunaviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi

a Viikon 48 aikaikkuna sisälsi päivien 294 ja 377 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

b Sisältää potilaat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml viikon 48 aikaikkunassa; potilaat, jotka lopettivat hoidon ennenaikaisesti tehon puutteen tai häviämisen vuoksi; potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin haittapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi ja joiden virusarvo lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml.

c Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen haittapahtuman tai kuoleman vuoksi milloin tahansa alkaen päivästä 1 koko aikaikkunan loppuun asti, jos tämän vuoksi ei saatu virologisia tietoja hoidosta määritellyn aikaikkunan aikana.

- d Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, esim. vetäytyivät tutkimuksesta tai putosivat pois seurannasta jne.

Potilaat, joilla on HIV-1-infektio ja joilla on saavutettu virologinen vaste

Lääkevaihdon tehoa ja turvallisuutta siirryttäessä emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiilifumaraattiyhdistelmästä Descovy-valmisteeseen samalla, kun jatkettiin hoitoa kolmannella antiretroviraalisella lääkkeellä, arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa GS-US-311-1089, johon osallistui virologisen vasteen saavuttaneita aikuisia, joilla oli HIV-1-infektio (n = 663). Potilailta edellytettiin, että heillä oli säilynyt vakaa vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) lähtötilanteen hoito-ohjelmassa vähintään 6 kuukauden ajan ja että heillä oli HIV-1, johon ei sisällynyt resistenssimutaatioita emtrisitabiinille tai tenofoviirialafenamidille ennen tutkimukseen osallistumista. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 joko vaihtamaan Descovy-hoitoon (n = 333) tai jatkamaan lähtötilanteen emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiilifumaraattiyhdistelmän sisältävää hoito-ohjelmaansa (n = 330). Potilaat stratifioitiin heidän aiempaan hoito-ohjelmaansa sisältyneen kolmannen lääkeaineen luokan mukaan. Lähtötilanteessa 46 % potilaista sai emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiilifumaraattiyhdistelmää yhdessä tehostetun proteaasin estäjän kanssa ja 54 % potilaista sai emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiilifumaraattiyhdistelmää yhdessä tehostamattoman kolmannen lääkeaineen kanssa.

Tutkimuksen GS-US-311-1089 hoitotulokset viikoille 48 ja 96 saakka esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6: Tutkimuksen GS-US-311-1089 virologiset tulokset viikoilla 48^a ja 96^b

	Viikko 48		Viikko 96	
	Descovy-valmistetta sisältävä hoito (n = 333)	Emtrisitabiini-tenofoviiri-disoproksiilifumaraattiyhdistelmää sisältävä hoito (n = 330)	Descovy-valmistetta sisältävä hoito (n = 333)	Emtrisitabiini-tenofoviiri-disoproksiilifumaraattiyhdistelmää sisältävä hoito (n = 330)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	94 %	93 %	89 %	89 %
Hoitojen välinen ero	1,3 % (95 %:n luottamusväli: -2,5–5,1 %)		-0,5 % (95 %:n luottamusväli: -5,3–4,4 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml^c	< 1 %	2 %	2 %	1 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 tai 96 aikaikkunassa	5 %	5 %	9 %	10 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi ^d	2 %	1 %	2 %	2 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml ^e	3 %	5 %	7 %	9 %
Tietoja puuttui aikaikkunan ajalta, mutta potilaat käyttivät tutkimuslääkettä	< 1 %	0	0	< 1 %

	Viikko 48		Viikko 96	
	Descovy- valmistetta sisältävä hoito (n = 333)	Emtrisitabiini- tenofoviiri- disoproksiilifumaraatti- yhdistelmää sisältävä hoito (n = 330)	Descovy- valmistetta sisältävä hoito (n = 333)	Emtrisitabiini- tenofoviiri- disoproksiilifumaraatti- yhdistelmää sisältävä hoito (n = 330)
Niiden potilaiden osuus (%), joilla HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml, aikaisemman hoito- ohjelman mukaan				
Tehostetut proteaasin estäjät	142/155 (92 %)	140/151 (93 %)	133/155 (86 %)	133/151 (88 %)
Muut kolmannet lääkkeaineet	172/178 (97 %)	167/179 (93 %)	162/178 (91 %)	161/179 (90 %)

PI = proteaasin estäjä

- Viikon 48 aikaikkuna sisälsi päivien 294 ja 377 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).
- Viikon 96 aikaikkuna sisälsi päivien 630 ja 713 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).
- Sisältää potilaat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml viikon 48 tai viikon 96 aikaikkunassa; potilaat, jotka lopettivat hoidon ennenaikaisesti tehon puutteen tai häviämisen vuoksi; potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi ja joiden virusarvo lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml.
- Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi milloin tahansa alkaen päivästä 1 koko aikaikkunan loppuun asti, jos tämän vuoksi ei saatu virologisia tietoja hoidosta määritellyn aikaikkunan aikana.
- Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, esim. vetäytyivät tutkimuksesta tai putosivat pois seurannasta jne.

Tutkimuksessa GS-US-311-1717 potilaat, joilla oli säilynyt virologinen vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää sisältävässä hoito-ohjelmassa vähintään 6 kuukauden ajan, satunnaistettiin suhteessa 1:1 joko vaihtamaan Descovy-hoitoon (n = 280) samalla, kun jatkettiin hoitoa kolmannella lääkkeineellä, jota potilaat saivat lähtötilanteessa, tai jatkamaan lähtötilanteen abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää sisältävää hoito-ohjelmaansa (n = 276).

Potilaat stratifioitiin heidän aiempaan hoito-ohjelmaansa sisältyneen kolmannen lääkkeineen luokan mukaan. Lähtötilanteessa 30 % potilaista sai abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää yhdessä tehostetun proteaasin estäjän kanssa ja 70 % potilaista sai abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää yhdessä tehostamattoman kolmannen lääkkeineen kanssa. Viikolla 48 virologinen vaste oli saavutettu seuraavasti: Descovy-valmistetta saaneet: 89,7 % (227 tutkittavaa 253:sta); abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmähoitoa saaneet: 92,7 % (230 tutkittavaa 248:sta). Viikolla 48 siirtyminen Descovy-valmistetta sisältävään hoitoon oli vähintään samanveroinen vaihtoehto kuin lähtötilanteen abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää sisältävän hoito-ohjelman jatkaminen, kun arviointikriteerinä oli HIV-1 RNA -määrän säilyminen pienempänä kuin 50 kopiota/ml.

HIV-1-infektiota sairastavat potilaat, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta
Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa kliinisessä tutkimuksessa GS-US-292-0112, jossa 242 HIV-1-infektiota sairastavaa potilasta, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR_{CG}: 30–69 ml/min), siirrettiin saamaan emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia (10 mg), jotka annettiin elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksena yhdistelmätablettina. Potilailla oli saavutettu virologinen vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) vähintään 6 kuukautta ennen hoidon vaihtamista.

Keskimääräinen ikä oli 58 vuotta (vaihteluväli 24–82 vuotta) ja potilaista 63 (26 %) oli ≥ 65 -vuotiaita. 79 % oli miehiä, 63 % valkoihoisia, 18 % mustaihoisia ja 14 % aasialaisia. 13 % potilaista määriteltiin latinalaisamerikkalaisiksi. Lähtötilanteessa eGFR:n mediaani oli 56 ml/min ja 33 %:lla potilaista eGFR oli 30–49 ml/min. Lähtötilanteen CD4⁺ -solumäärän keskiarvo oli 664 solua/mm³ (vaihteluväli: 126 – 1 813).

Viikolla 144 elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina annettuun emtrisitabiini-tenofoviirialafenamidihoitoon vaihtamisen jälkeen 83,1 %:lla potilaista (197/237) HIV-1 RNA oli edelleen < 50 kopiota/ml.

Elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina annetun emtrisitabiini-tenofoviirialafenamidihoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yksihaaraisessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa GS-US-292-1825, johon osallistui 55 HIV-1-infektiota sairastavaa potilasta, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR_{CG} < 15 ml/min) ja jotka olivat saaneet pitkäaikaista hemodialyysihoidoa vähintään 6 kuukauden ajan ennen vaihtamista elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina annettuun emtrisitabiini-tenofoviirialafenamidihoitoon. Potilailla oli saavutettu virologinen vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) vähintään 6 kuukautta ennen hoidon vaihtamista.

Potilaiden keskimääräinen ikä oli 48 vuotta (vaihteluväli 23–64). 76 % oli miehiä, 82 % mustaihoisia ja 18 % valkoihoisia. 15 % potilaista määriteltiin latinalaisamerikkalaisiksi. Lähtötilanteen CD4+-solumäärän keskiarvo oli 545 solua/mm³ (vaihteluväli 205 – 1 473). Viikolla 48 81,8 %:lla potilaista (45/55) HIV-1 RNA -pitoisuus oli edelleen < 50 kopiota/ml elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina annettuun emtrisitabiini-tenofoviirialafenamidihoitoon vaihtamisen jälkeen. Hoitoa vaihtaneilla potilailla ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia laboratoriokokeissa todetuissa lipidien paastoarvoissa.

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio

Avoimessa tutkimuksessa GS-US-292-1249 arvioitiin kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (E/C/F/TAF) elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa annettujen emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin tehoa ja turvallisuutta aikuispotilailla, joilla oli samanaikaisesti HIV-1- ja krooninen hepatiitti B -infektio. Yhteensä 69 potilasta 72:sta sai aiemmin TDF:ää sisältävää antiretroviraalista hoitoa. E/C/F/TAF-hoidon alussa näillä 72 potilaalla oli ollut HIV-suppressio (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) vähintään 6 kuukauden ajan HBV DNA -suppression kanssa tai sitä ilman, ja heillä oli kompensoitunut maksan toiminta. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 50 vuotta (vaihteluväli 28–67), 92 % potilaista oli miehiä, 69 % valkoihoisia, 18 % mustaihoisia ja 10 % aasialaisia. Lähtötilanteen CD4+-solumäärän keskiarvo oli 636 solua/mm³ (vaihteluväli 263–1 498). 86 %:lla potilaista (62/72) todettiin HBV-suppressio (HBV DNA < 29 ky/ml) ja 42 % potilaista (30/72) oli HBeAg-positiivisia lähtötilanteessa.

Lähtötilanteessa HBeAg-positiivisista potilaista 1/30 (3,3 %) oli saavuttanut serokonversion anti-HBe:ksi viikolla 48. Lähtötilanteessa HBsAg-positiivisista potilaista 3/70 (4,3 %) oli saavuttanut serokonversion anti-HBs:ksi viikolla 48.

Viikolla 48 92 %:lla potilaista (66/72) HIV-1 RNA säilyi tasolla < 50 kopiota/ml sen jälkeen, kun he vaihtoivat emtrisitabiiniin ja tenofoviirialafenamidiin, jotka annettiin elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Keskimääräinen CD4+-solumäärän muutos lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 48 oli -2 solua/mm³. 92 %:lla (66 potilaalla 72:sta) HBV DNA oli < 29 ky/ml käytettäessä analyysiä, jossa puuttuvat tieto on tulkittu niin, että vastetta ei saavutettu, viikolla 48. 62 potilaasta, joilla oli todettu HBV-suppressio lähtötilanteessa, 59:llä suppressio oli säilynyt ja 3 potilaasta puuttui tietoja. 10 potilaasta, joilla ei todettu HBV-suppressiota lähtötilanteessa (HBV DNA ≥ 29 ky/ml), seitsemän (7) saavutti suppression, kaksi (2) pysyi havaittavalla tasolla ja 1 potilaasta puuttui tietoja.

Kliinisiä tietoja E/C/F/TAF-valmisteen käytöstä potilaille, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa, on vain vähän.

Muutokset luun mineraalitiheyttä kuvaavissa arvoissa

Tutkimuksissa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina annetun emtrisitabiini-tenofoviirialafenamidihoidon yhteydessä luun mineraalitiheys (BMD) pieneni vähemmän verrattuna yhdistelmään E/C/F/TDF 144 hoitoviikon aikana, mitattuna lonkan (keskimääräinen muutos: -0,8 % vs. -3,4 %, p < 0,001) ja lannerangan (keskimääräinen muutos: -0,9 % vs. -3,0 %, p < 0,001) kaksiennergaisella

röntgenabsorptiometrialla (DXA-tutkimuksella). Myös erillisessä tutkimuksessa darunaviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina annetun emtrisitabiini-tenofoviiralafenamidihoidon yhteydessä BMD (mitattuna lonkan ja lannerangan DXA-tutkimuksella) pieneni vähemmän 48 hoitoviikon aikana verrattuna darunaviiriin, kobisistaattiin, emtrisitabiiniin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin.

Virologisen vasteen saavuttaneilla aikuispotilailla tehdyssä tutkimuksessa BMD:n havaittiin parantuneen 96 viikon jälkeen, kun oli vaihdettu TDF:ää sisältävästä hoito-ohjelmasta Descovy-valmisteeseen, kun taas hoito-ohjelmassa, jossa potilaat jatkoivat TDF:n käyttöä, muutokset olivat vähäisiä. Mittauksessa käytettiin lonkan DXA-tutkimusta (keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna: 1,9 % vs. -0,3 %, $p < 0,001$) ja lannerangan DXA-tutkimusta (keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna: 2,2 % vs. -0,2 %, $p < 0,001$).

Virologisen vasteen saavuttaneilla aikuispotilailla tehdyssä tutkimuksessa BMD ei muuttunut merkittävästi 48 viikon aikana potilailla, jotka siirtyivät abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää sisältävästä hoito-ohjelmasta Descovy-valmisteeseen, verrattuna potilaisiin, jotka jatkoivat lähtötilanteen abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää sisältävää hoito-ohjelmaa. Mittauksessa käytettiin lonkan DXA-tutkimusta (keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna: 0,3 % vs. 0,2 %, $p = 0,55$) ja lannerangan DXA-tutkimusta (keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna: 0,1 % vs. $< 0,1$ %, $p = 0,78$).

Muutokset munuaisten toimintaa kuvaavissa arvoissa

Tutkimuksissa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa, kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina 144 viikon ajan annettuun emtrisitabiini-tenofoviiralafenamidihoidon liittyi pienempi vaikutus munuaisten turvallisuusparametreihin (mitattuna 144 hoitoviikon jälkeen eGFR_{CG}-arvona ja virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhteena sekä 96 hoitoviikon jälkeen virtsan albumiinin ja kreatiniinin suhteena) verrattuna E/C/F/TDF-valmisteeseen. 144 hoitoviikon aikana yksikään tutkittava ei keskeyttänyt E/C/F/TAF-hoitoa munuaiseen liittyvän hoidosta johtuvan haittatapahtuman vuoksi, kun taas 12 tutkittavaa keskeytti E/C/F/TDF-hoidon ($p < 0,001$).

Erillisessä tutkimuksessa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, darunaviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina annettuun emtrisitabiini-tenofoviiralafenamidihoidon liittyi pienempi vaikutus munuaisten turvallisuusparametreihin 48 hoitoviikon aikana verrattuna darunaviiriin ja kobisistaattiin, jotka annettiin emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän kanssa (ks. myös kohta 4.4).

Virologisen vasteen saavuttaneilla aikuispotilailla tehdyssä tutkimuksessa tubulaarisen proteinurian mitta-arvot olivat samanlaiset Descovy-valmistetta sisältävään hoito-ohjelmaan siirtyneillä potilailla ja lähtötilanteen abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää sisältävää hoito-ohjelmaa jatkaneilla potilailla. Viikolla 48 virtsan retinolia sitovan proteiinin ja kreatiniinin välisen suhteen mediaanimuutos oli 4 % Descovy-ryhmässä ja 16 % abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää sisältävää hoito-ohjelmaa jatkaneilla potilailla. Virtsan beeta-2-mikroglobuliinin ja kreatiniinin välisen suhteen mediaanimuutos viikolla 48 oli 4 % Descovy-ryhmässä ja 5 % abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää sisältävää hoito-ohjelmaa jatkaneilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa GS-US-292-0106 emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin tehoa, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa tutkimuksessa, johon osallistui 50 nuorta HIV-1-infektiopotilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa ja jotka saivat emtrisitabiinia ja tenofoviiralafenamidia (10 mg), jotka annettiin elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 15 vuotta (vaihteluväli: 12–17) ja 56 % potilaista oli naispuolisia, 12 % oli aasialaisia ja 88 % oli mustaihoisia. Lähtötilanteessa plasman HIV-1 RNA -pitoisuuden mediaani oli 4,7 log₁₀ kopiota/ml, CD4⁺ -solumäärän mediaani oli 456 solua/mm³ (vaihteluväli 95–1 110) ja CD4⁺ -solujen prosentuaalisen osuuden mediaani oli 23 % (vaihteluväli 7–45 %). Kaikkiaan 22 %:lla potilaista

plasman HIV-1 RNA -pitoisuus oli lähtötilanteessa > 100 000 kopiota/ml. 48 viikon kohdalla 92 % (46/50) saavutti HIV-1 RNA -pitoisuuden < 50 kopiota/ml, mikä vastasi vasteiden määrää tutkimuksissa, joihin osallistui aikuisia HIV-1-infektiopotilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa. CD4+ -solumäärä oli suurentunut lähtötilanteesta viikolle 48 keskimäärin 224 solua/mm³. E/C/F/TAF-valmisteelle ei todettu ilmaantuvan resistenssiä viikkoon 48 mennessä.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Descovy-valmisteen käytöstä HIV-1-infektion hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu emtrisitabiini imeytyy nopeasti ja hyvin ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua annoksen jälkeen. Sen jälkeen, kun emtrisitabiinia oli annettu toistuvasti suun kautta 20:lle HIV-1-infektiota sairastavalle tutkittavalle, emtrisitabiinin vakaan tilan huippupitoisuudet (C_{max}) (keskiarvo \pm keskihajonta) olivat $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$ ja pitoisuutta plasmassa ajan funktiona kuvaavan käyrän alla oleva pinta-ala 24 tunnin annosvälillä (AUC) oli $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Keskimääräinen vakaan tilan pienin pitoisuus plasmassa 24 tunnin kuluttua annostelusta oli yhtä suuri tai suurempi kuin keskimääräinen HIV-1-virusta vastaan *in vitro* kohdistuvan vaikutuksen IC90-arvo.

Emtrisitabiinin systeeminen altistus pysyi muuttumattomana, kun emtrisitabiini annettiin aterian yhteydessä.

Kun tenofoviiralafenamidia oli annettu F/TAF-valmisteena (25 mg) tai E/C/F/TAF-valmisteena (10 mg) suun kautta aterian jälkeen terveille tutkittaville, huippupitoisuudet plasmassa havaittiin noin 1 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Keskimääräinen C_{max} -arvo (keskiarvo \pm keskihajonta) oli aterian yhteydessä Descovy-valmisteena annetun yhden 25 mg tenofoviiralafenamidikerta-annoksen jälkeen $0,21 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ ja keskimääräinen AUC_{last} -arvo $0,25 \pm 0,11$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Keskimääräinen C_{max} -arvo yhden E/C/F/TAF-valmisteena annetun 10 mg tenofoviiralafenamidikerta-annoksen jälkeen oli $0,21 \pm 0,10$ $\mu\text{g/ml}$ ja keskimääräinen AUC_{last} -arvo $0,25 \pm 0,08$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Verrattuna tyhjään mahaan antamiseen tenofoviiralafenamidin antaminen runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä (~ 800 kcal, 50 % rasvaa) pienensi tenofoviiralafenamidin C_{max} -arvoa (15–37 %) ja suurensi AUC_{last} -arvoa (17–77 %).

Jakautuminen

Emtrisitabiinin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* oli < 4 % ja pitoisuudesta riippumatonta välillä 0,02–200 $\mu\text{g/ml}$. Kun huippupitoisuus plasmassa oli saavutettu, plasman ja veren lääkepitoisuuden suhde oli keskimäärin ~ 1,0, ja siennesteen ja plasman lääkepitoisuuden suhde oli keskimäärin ~ 4,0.

Tenofoviirin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* on < 0,7 % ja pitoisuudesta riippumatonta välillä 0,01–25 $\mu\text{g/ml}$. Kliinisten tutkimusten aikana kerätyissä näytteissä tenofoviiralafenamidi sitoutui ihmisen plasman proteiineihin *ex vivo* noin 80-prosenttisesti.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimusten mukaan emtrisitabiini ei ole ihmisen CYP-entsyymien estäjä. [¹⁴C]-emtrisitabiinin antamisen jälkeen koko emtrisitabiiniannos erittyi virtsaan (~ 86 %) ja ulosteeseen (~ 14 %). 13 % emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena oletettuna metaboliittina. Emtrisitabiinin biotransformaatio käsittää tioliosan hapettumisen, jolloin muodostuu 3'-sulfoksididiastereomeerejä (~ 9 % annoksesta), ja konjugaation glukuronihapon kanssa, jolloin muodostuu 2'-O-glukuronidia (~ 4 % annoksesta). Muita metaboliitteja ei ollut tunnistettavissa.

Tenofoviiralafenamidin tärkein eliminaatioreitti ihmisillä on metabolia, jonka osuus suun kautta otetusta annoksesta on noin > 80 %. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että tenofoviiralafenamidi metaboloituu tenofoviiriksi (päämetaboliitti) katepsiini A:n vaikutuksesta perifeerisen veren mononuklearisoluissa (lymfosyytit ja muut HI-viruksen kohdesolut mukaan lukien) ja makrofageissa; ja karboksyylieстераasi-1:n vaikutuksesta maksasoluissa. *In vivo* tenofoviiralafenamidi hydrolysoituu solujen sisällä, jolloin muodostuu tenofoviiria (päämetaboliitti), joka fosforyloituu vaikuttavaksi metaboliitiksi, tenofoviiridifosfaatiksi. Ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otettu 10 mg:n tenofoviiralafenamidiannos (annettuna emtrisitabiinin, elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa) johti tenofoviiridifosfaattipitoisuuksiin, jotka olivat > 4 kertaa suuremmat perifeerisen veren mononuklearisoluissa, ja tenofoviiripitoisuuksiin, jotka olivat > 90 % pienemmät plasmassa, verrattuna suun kautta annettavaan 245 mg:n tenofoviiridisoproksiiliannokseen (fumaraattina) (annettuna emtrisitabiinin, elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa).

Tenofoviiralafenamidi ei metaboloitu *in vitro* entsyymien CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19 tai CYP 2D6 välityksellä. Tenofoviiralafenamidi metaboloituu erittäin vähäisesti CYP 3A4:n välityksellä. Samanaikainen käyttö kohtalaisesti CYP 3A:ta indusoivan efavirensin kanssa ei vaikuttanut merkittävästi tenofoviiralafenamidialtistukseen. Tenofoviiralafenamidin antamisen jälkeen [¹⁴C]-radioaktiivisuudella oli plasmassa ajasta riippuvainen profiili, ja tenofoviiralafenamidia esiintyi runsaimmin ensimmäisten tuntien aikana ja virtsahappoa sen jälkeen.

Eliminaatio

Emtrisitabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta, ja koko annos erittyy virtsaan (noin 86 %) ja ulosteeseen (noin 14 %). 13 % emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena metaboliittina. Emtrisitabiinin systeeminen puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min. Suun kautta antamisen jälkeen emtrisitabiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 10 tuntia.

Muuttumaton tenofoviiralafenamidi erittyy vain vähän munuaisten kautta; tätä reittiä < 1 % annoksesta poistuu virtsaan. Tenofoviiralafenamidi eliminoituu pääasiassa tenofoviiriksi metaboloitumisensa jälkeen. Tenofoviiralafenamidin puoliintumisajan mediaani plasmassa on 0,51 tuntia ja tenofoviirin vastaavasti 32,37 tuntia. Tenofoviiri poistuu elimistöstä munuaisten kautta sekä glomerulussuodatuksella että aktiivisella tubulaarisella erityksellä.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Ikä, sukupuoli ja etninen tausta

Iästä, sukupuolesta tai etnisestä taustasta johtuvia kliinisesti merkityksellisiä farmakokineettisiä eroavaisuuksia ei ole todettu emtrisitabiinilla tai tenofoviiralafenamidilla.

Pediatriset potilaat

24 pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään 12 – < 18-vuotiaita ja jotka saivat emtrisitabiinia ja tenofoviiralafenamidia elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa tutkimuksessa GS-US-292-0106, saavutetut emtrisitabiini- ja tenofoviiralafenamidialtistukset (kun ne annettiin elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa) olivat samanlaisia kuin saavutetut altistukset aikuisilla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa (taulukko 7).

Taulukko 7: Emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin farmakokinetiikka nuorilla ja aikuisilla, jotka eivät ole saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa

	Nuoret			Aikuiset		
	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 = elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviiralafenamidifumaraatti

FTC = emtrisitabiini; TAF = tenofoviirialafenamidifumaraatti; TFV = tenofoviiri

N/A = ei oleellinen

Tiedot on ilmoitettu keskiarvoina (% CV).

a n = 24 nuorta (GS-US-292-0106); n = 19 aikuista (GS-US-292-0102)

b n = 23 nuorta (GS-US-292-0106, populaatiofarmakokineettinen analyysi)

c n = 539 (TAF) tai 841 (TFV) aikuista (GS-US-292-0111 ja GS-US-292-0104, populaatiofarmakokineettinen analyysi)

Munuaisten vajaatoiminta

Tenofoviirialafenamidin tai tenofoviirin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja terveiden tutkittavien ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen CrCl \geq 15 ml/min ja $<$ 30 ml/min) sairastavien potilaiden välillä tenofoviirialafenamidia koskevassa vaiheen 1 tutkimuksessa. Erillisessä vaiheen 1 tutkimuksessa, jossa tutkittiin vain emtrisitabiinia, keskimääräinen systeeminen emtrisitabiinialtistus oli suurempi potilailla, jotka sairastivat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen CrCl $<$ 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän turvallisuutta ei ole varmistettu potilailla, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen CrCl \geq 15 ml/min ja $<$ 30 ml/min).

Emtrisitabiini- ja tenofoviirialtistukset olivat merkittävästi suuremmat 12 potilaalla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl $<$ 15 ml/min), jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa ja joille annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (E/C/F/TAF) tutkimuksessa GS-US-292-1825, kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja tenofoviirialafenamidin farmakokinetiikassa verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei todettu loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla, jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa ja joille annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (ks. kohta 4.8).

Emtrisitabiinia tai tenofoviirialafenamidia koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole olemassa potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl $<$ 15 ml/min) ja jotka eivät saa pitkäaikaista hemodialyysihoitoa. Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin turvallisuutta ei ole varmistettu näillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tutkimushenkilöillä, joilla on maksan vajaatoiminta. Emtrisitabiini ei kuitenkaan metaboloitu merkittävästi maksan entsyymien välityksellä, joten maksan vajaatoiminnan vaikutuksen pitäisi olla vähäinen.

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu tenofoviirialafenamidin tai sen metaboliitin tenofoviirin farmakokinetiikassa kliinisesti merkityksellisiä muutoksia. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, tenofoviirialafenamidin ja tenofoviirin kokonaispitoisuudet plasmassa ovat pienempiä kuin tutkittavilla, joilla maksa toimii normaalisti. Kun mitatut arvot korjataan proteiineihin sitoutumisen suhteen, tenofoviirialafenamidin sitoutumattomat (vapaat) pitoisuudet plasmassa ovat samansuuruisia potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja potilailla, joiden maksa toimii normaalisti.

Samanaikainen hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C -infektio

Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin farmakokinetiikkaa ei ole täysin selvitetty potilailla, joilla on samanaikaisesti HBV- ja/tai HCV -infektio.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien, emtrisitabiinilla tehtyjen

konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Emtrisitabiini on osoittanut lievää karsinogeenisuutta hiirillä ja rotilla.

Rotilla ja koirilla tehdyissä ei-kliinisissä tenofoviirialafenamiditutkimuksissa ilmeni, että luusto ja munuaiset ovat toksisuuden ensisijaiset kohde-elimet. Luustotoksisuus on havaittu pienentyneenä luun mineraalitiheytenä (BMD) rotilla ja koirilla tenofoviirialtistuksilla, jotka olivat vähintään neljä kertaa suurempia kuin Descovy-valmisteen annon jälkeen odotetut altistukset. Koirien silmissä havaittiin hyvin vähäinen histiosyytti-infiltraatio tenofoviirialafenamidialtistuksen ollessa noin 4 kertaa suurempi ja tenofoviirialtistuksen ollessa noin 17 kertaa suurempi kuin Descovy-valmisteen annon jälkeen odotetut altistukset.

Tenofoviirialafenamidi ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuusmäärityksissä.

Koska tenofoviirialtistus on rotilla ja hiirillä tenofoviirialafenamidin annon jälkeen pienempi tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin verrattuna, karsinogeenisuustutkimukset ja peri-postnataalinen tutkimus rotilla tehtiin vain tenofoviiridisoproksiilifumaraatilla. Karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt mitään vaikutuksia paritteluun, hedelmällisyyteen, tiineyteen tai sikiöön liittyviin tekijöihin. Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti kuitenkin pienensi poikasten elinkykyisyysindeksiä ja painoa peri-postnataalisessa toksisuustutkimuksessa emolle toksisilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi
Makrogoli 3350
Talkki
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Suuritiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki varustettuna polypropeenista valmistetulla lapsiturvallisella kierrekorkilla, joka on tiivistetty induktioaktivoitulla alumiinikalvotiivisteellä. Purkissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia. Kukin purkki sisältää silikageelikuivausainetta ja polyesteripehmusteen.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot: ulkopakkaus, jossa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja ulkopakkaukset, joissa on 60 kalvopäällysteistä tablettia (2 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia) ja 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. huhtikuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11 helmikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Descovy 200 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 25 mg tenofoviirialafenamidia.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Sininen, suorakaiteen muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 12,5 mm x 6,4 mm, tabletin toisella puolella merkintä ”GSI” ja toisella puolella ”225”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Descovy on tarkoitettu, yhdessä muiden antiretroviraalisten aineiden kanssa, aikuisille ja vähintään 12 vuoden ikäisille vähintään 35 kg painaville nuorille ihmisen tyypin 1 immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Descovy annetaan taulukossa 1 esitettyjen ohjeiden mukaisesti.

Taulukko 1: Descovy-annos HIV-hoito-ohjelman kolmannen aineen mukaan

Descovy-annos	HIV-hoito-ohjelman kolmas aine (ks. kohta 4.5)
Descovy 200/10 mg kerran vuorokaudessa	Atatsanaviiri ritonaviirin tai kobisistaatin kanssa Darunaviiri ritonaviirin tai kobisistaatin kanssa ¹ Lopinaviiri ritonaviirin kanssa
Descovy 200/25 mg kerran vuorokaudessa	Dolutegraviiri, efavirentsi, maraviroki, nevirapiini, rilpiviriini, raltegraviiri

¹ Descovy-valmistetta 200/10 mg:n kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina tutkittiin darunaviirin 800 mg:n annoksen ja kobisistaatin 150 mg:n annoksen kanssa aiemmin hoitamattomilla tutkittavilla, ks. kohta 5.1.

Annoksen unohtuminen

Jos potilas unohtaa ottaa Descovy-annoksen ja muistaa sen 18 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen on otettava Descovy-tablettinsa mahdollisimman pian ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa Descovy-annoksen ja muistaa sen vasta yli 18 tunnin kuluttua, potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen on otettava seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa 1 tunnin kuluessa Descovy-valmisteen ottamisesta, hänen on otettava toinen tabletti.

Iäkkäät

Descovy-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Descovy-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa aikuisille tai nuorille (jotka ovat vähintään 12-vuotiaita ja painavat vähintään 35 kg), joiden laskennallinen kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on ≥ 30 ml/min. Descovy-hoito on lopetettava, jos potilaan laskennallinen CrCl laskee hoidon aikana arvoon, joka on alle 30 ml/min (ks. kohta 5.2).

Descovy-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa aikuisille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl < 15 ml/min) ja jotka saavat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa. Tällaisilla potilailla on yleensä vältettävä Descovy-hoitoa, mutta Descovy-valmistetta voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen, jos mahdollisten hyötyjen katsotaan olevan mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Hemodialyysihoitopäivinä Descovy annetaan hemodialyysihoidon jälkeen.

Descovy-hoitoa on vältettävä, jos potilaan laskennallinen CrCl on ≥ 15 ml/min ja < 30 ml/min tai jos potilaan CrCl on < 15 ml/min eikä hän saa pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, koska Descovy-valmisteen turvallisuutta näiden potilasryhmien hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla annossuosituksen antamiseen alle 18-vuotiaille lapsille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus.

Maksan vajaatoiminta

Descovy-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Descovy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten tai < 35 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Descovy-tabletit otetaan kerran vuorokaudessa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Kalvopäällysteisen tabletin karvaan maun takia sen pureskelemista tai murskaamista ei suositella.

Jos potilaan on vaikea niellä tabletti kokonaisuutena, tabletti voi puolittaa. Tällöin molemmat puolikkaat otetaan peräkkäin niin, että potilas saa varmasti koko annoksen kerralla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja hepatiitti B- tai hepatiitti C -virusinfektio

Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi antiretroviraalista hoitoa saavilla, kroonista hepatiitti B:tä tai hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla.

Descovy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV-1- ja hepatiitti C -virusinfektio (HCV).

Tenofoviirialafenamidi tehoa hepatiitti B -virukseen (HBV). Samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektioita sairastavilla potilailla Descovy-hoidon lopettamiseen saattaa liittyä hepatiitin vaikeita akuutteja pahenemisjaksoja. Potilaita, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka

lopettavat Descovy-hoidon, on seurattava tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriokokein vähintään usean kuukauden ajan hoidon päätyttyä.

Maksasairaus

Descovy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on merkittävä maksasairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Potilailla, joilla jo entuudestaan on maksan toimintahäiriö, mukaan lukien potilaat, joilla on krooninen aktiivinen hepatiitti, maksan toiminnan poikkeavuuksia esiintyy useammin antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aikana. Siitä syystä heitä on seurattava vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla todetaan viitteitä maksasairauden pahenemisesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

Paino ja metaboliset parametrit

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

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* –altistuksen jälkeen

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

CART-hoidon aloitus voi laukaista vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-potilailla tulehdusreaktion oireettomille tai residuaalisille opportunistisille patogeneille, mikä aiheuttaa vakavia kliinisiä sairauksia tai oireiden pahenemista. Tällaisia reaktioita on havaittu tyypillisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tällaisista reaktioista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on arvioitava ja tarvittaessa on aloitettava niiden hoito.

Myös autoimmunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmunihepatiittia) on raportoitu immuunireaktivaation yhteydessä; raportoitu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee ja tapahtumat saattavat ilmetä useamman kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta.

Potilaat, joiden HIV-1-infektioon liittyy mutaatioita

Descovy-valmisteen käyttöä on vältettävä aiemmin antiretroviraalista hoitoa saaneilla potilailla, joilla on HIV-1-infektio ja siihen liittyvä K65R-mutaatio (ks. kohta 5.1).

Kolmoisnukleosidihoito

Kun tenofoviiridisoproksiilia on annettu kerran vuorokaudessa annosteltavana hoito-ohjelmana yhdessä lamivudiinin ja akabaviirin kanssa tai yhdessä lamivudiinin ja didanosiinin kanssa, on raportoitu suuria määriä virologisia epäonnistumisia ja resistenssin ilmenemistä varhaisessa vaiheessa. Tämän vuoksi samoja ongelmia voi ilmetä, jos Descovy-valmistetta annetaan jonkin kolmannen nukleosidianalogin kanssa.

Opportunistiset infektiot

Descovy-valmistetta tai jotakin muuta antiretroviraalista hoitoa saaneille potilaille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektiota ja muita HIV-infektioon liittyviä komplikaatioita, joten HIV:hen liittyvien sairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden on seurattava potilaiden kliinistä tilaa tarkasti.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen CART-hoidon yhteydessä, vaikkakin tapauksille katsotaan olleen monta syytä (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immunosuppressio, suuri painoindeksi). Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä ilmenee nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Nefrotoksisuus

Tenofoviirialafenamidia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä on myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoitu heikentynyttä munuaisten toimintaa, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta ja proksimaalinen tubulopatia. Nefrotoksisuuden mahdollista riskiä, joka johtuu tenofoviirialafenamidin antamisesta aiheutuvasta kroonisesta altistuksesta tenofoviiriin pienille määrille, ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.3).

On suositeltavaa, että kaikkien potilaiden munuaisten toiminta arvioidaan ennen Descovy-hoitoa tai hoitoa aloitettaessa ja että kaikkien potilaiden munuaisten toimintaa myös seurataan hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilaan munuaisten toiminta heikkenee kliinisesti merkittävästi tai ilmenee proksimaalisen tubulopatian merkkejä, Descovy-hoidon lopettamista on harkittava.

Potilaat, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saavat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa

Potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl < 15 ml/min) ja jotka saavat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, on yleensä vältettävä Descovy-hoitoa, mutta Descovy-valmistetta voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen, jos mahdolliset hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 4.2). Tutkimuksessa, jossa emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää annettiin yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (E/C/F/TAF) HIV-1-infektiota sairastaville aikuisille, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl < 15 ml/min) ja jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, teho säilyi 48 viikon ajan, mutta emtrisitabiinialtistus oli merkittävästi suurempi kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Vaikka uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei todettu, suurentuneen emtrisitabiinialtistuksen vaikutuksista ei ole edelleenkään varmaa tietoa (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Descovy-valmistetta ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti tiettyjen kouristuslääkkeiden (kuten karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin), mykobakteerilääkkeiden (kuten rifampisiinin, rifabutiinin tai rifapentiinin), mäkikuisman ja muiden HIV-proteaaasin estäjien kuin atatsanaviirin, lopinaviirin ja darunaviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

Descovy-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti tenofoviiralafenamidia, tenofoviiridisoproksiilia, emtrisitabiinia, lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

Descovy-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti tenofoviiralafenamidia, tenofoviiridisoproksiilia, emtrisitabiinia, lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Emtrisitabiini

In vitro- ja kliinisten farmakokineettisten yhteisvaikutustutkimusten tulokset osoittavat, että CYP-välitteisten yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni, kun emtrisitabiinia käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Emtrisitabiinin samanaikainen käyttö aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta eliminoituvien lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa emtrisitabiinin ja/tai samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen pitoisuuksia. Munuaisten toimintaa heikentävät lääkevalmisteet saattavat suurentaa emtrisitabiinin pitoisuuksia.

Tenofoviiralafenamidi

Tenofoviiralafenamidin kuljettajaproteiinit ovat P-glykoproteiini (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP). Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat P-gp:n ja BCRP:n toimintaan voimakkaasti, voivat saada aikaan muutoksia tenofoviiralafenamidin imeytymisessä. P-gp:n toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden (kuten rifampisiinin, rifabutiinin, karbamatsepiinin ja fenobarbitaalin) odotetaan vähentävän tenofoviiralafenamidin imeytymistä, jolloin tenofoviiralafenamidin pitoisuus plasmassa pienenee. Tämä saattaa johtaa Descovy-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen. Descovy-valmisteen samanaikaisen antamisen muiden P-gp:n ja BCRP:n toimintaa estävien lääkevalmisteiden (kuten kobisistaatin, ritonaviirin tai siklosporiinin) kanssa odotetaan lisäävän tenofoviiralafenamidin imeytymistä ja suurentavan sen pitoisuutta plasmassa. *In vitro* -tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella tenofoviiralafenamidin ja ksantiinioksidaasin estäjien (kuten febuksostaatin) samanaikaisen antamisen ei odoteta lisäävän systeemistä altistusta tenofoviirille *in vivo*.

Tenofoviiralafenamidi ei estä entsyymejä CYP 1A2, CYP 2B6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19 tai CYP 2D6 *in vitro*. Se ei estä tai indusoi entsyymiä CYP 3A *in vivo*. Tenofoviiralafenamidi on OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatti *in vitro*. OATP1B1:n ja OATP1B3:n aktiivisuus saattaa vaikuttaa tenofoviiralafenamidin jakautumiseen elimistössä.

Muut yhteisvaikutukset

Tenofoviiralafenamidi ei ole ihmisen uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi (UGT) 1A1 -entsyymien estäjä *in vitro*. Ei tiedetä, onko tenofoviiralafenamidi muiden UGT-entsyymien estäjä. Emtrisitabiini ei estänyt ei-spesifisen UGT-substraatin glukuronidaatioreaktiota *in vitro*.

Seuraavassa taulukossa 2 esitetään Descovy-valmisteen aineosien ja mahdollisten samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset (taulukossa ”↑” = suurenee, ”↓” = pienenee, ”↔” = ei muutosta). Kuvatut yhteisvaikutukset perustuvat tutkimuksiin, jotka on tehty Descovy-valmisteella tai Descovy-valmisteen aineosilla erikseen ja/tai yhdistelmänä, tai ne ovat mahdollisia lääkkeiden yhteisvaikutuksia, joita saattaa ilmetä Descovy-valmistetta käytettäessä.

Taulukko 2: Descovy-valmisteen yksittäisten aineosien ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna ¹	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ²	Suositus käytöstä samanaikaisesti Descovy-valmisteen kanssa
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Sienilääkkeet		
Ketokonatsoli Itrakonatsoli	Yhteisvaikutuksia Descovy-valmisteen kummankaan aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikaisen käytön ketokonatsolin tai itraconatsolin (voimakkaita P-gp:n estäjiä) kanssa odotetaan suurentavan tenofoviiralafenamidin pitoisuuksia plasmassa.	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.
Flukonatsoli Isavukonatsoli	Yhteisvaikutuksia Descovy-valmisteen kummankaan aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö flukonatsolin tai isavukonatsolin kanssa saattaa suurentaa tenofoviiralafenamidin pitoisuuksia plasmassa.	Descovy-annos määrätään samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen lääkkeen mukaan (ks. kohta 4.2).
Mykobakteerilääkkeet		
Rifabutiini Rifampisiini Rifapentiini	Yhteisvaikutuksia Descovy-valmisteen kummankaan aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö rifampisiinin, rifabutiinin ja rifapentiinin (jotka kaikki ovat P-gp:n indusioijia) kanssa saattaa pienentää tenofoviiralafenamidin pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Descovy-valmisteen samanaikaista käyttöä rifabutiinin, rifampisiinin tai rifapentiinin kanssa ei suositella.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna ¹	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ²	Suositus käytöstä samanaikaisesti Descovy-valmisteen kanssa
Lääkevalmisteet hepatiitti C -virusinfektion hoitoon		
Ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) / sofosbuviiri (400 mg kerran vuorokaudessa), emtrisitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa) / tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa) ³	<p>Ledipasviiri: AUC: ↑ 79 % C_{max}: ↑ 65 % C_{min}: ↑ 93 %</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↑ 47 % C_{max}: ↑ 29 %</p> <p>Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66 %</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Ledipasviirin tai sofosbuviirin annosta ei tarvitse muuttaa. Descovy-annos määrätään samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen lääkkeen mukaan (ks. kohta 4.2).
Ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa) / sofosbuviiri (400 mg kerran vuorokaudessa), emtrisitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa) / tenofoviirialafenamidi (25 mg kerran vuorokaudessa) ⁴	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔</p>	Ledipasviirin tai sofosbuviirin annosta ei tarvitse muuttaa. Descovy-annos määrätään samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen lääkkeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna ¹	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ²	Suositus käytöstä samanaikaisesti Descovy-valmisteen kanssa
Sofosbuviiri (400 mg kerran vuorokaudessa) / velpatasviiri (100 mg kerran vuorokaudessa), emtrisitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa) / tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa) ³	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↑ 37 % C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58 %</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 30 % C_{min}: ↑ 60 %</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20 %</p>	Sofosbuviirin, velpatasviirin tai voksilapreviirin annosta ei tarvitse muuttaa. Descovy-annos määrätään samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen lääkkeen mukaan (ks. kohta 4.2).
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg kerran vuorokaudessa) ⁷ / emtrisitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa) / tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa) ³	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27 %</p> <p>Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔</p> <p>Voksilapreviiri: AUC: ↑ 171 % C_{min}: ↑ 350 % C_{max}: ↑ 92 %</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21 %</p>	

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna ¹	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ²	Suositus käytöstä samanaikaisesti Descovy-valmisteen kanssa
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg kerran vuorokaudessa) ⁷ / emtrisitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa) / tenofoviirialafenamidi (25 mg kerran vuorokaudessa) ⁴	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voksilapreviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ 52 % C_{max}: ↑ 32 %</p>	Sofosbuviirin, velpatasviirin tai voksilapreviirin annosta ei tarvitse muuttaa. Descovy-annos määrätään samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen lääkkeen mukaan (ks. kohta 4.2).
ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKKEET		
HIV-proteaasin estäjät		
Atatsanaviiri/kobisistaatti (300 mg/150 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (10 mg)	<p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ 75 % C_{max}: ↑ 80 %</p> <p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.
Atatsanaviiri/ritonaviiri (300/100 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (10 mg)	<p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ 91 % C_{max}: ↑ 77 %</p> <p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.
Darunaviiri/kobisistaatti (800/150 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (25 mg kerran vuorokaudessa) ⁵	<p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 224 % C_{max}: ↑ 216 % C_{min}: ↑ 221 %</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna ¹	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ²	Suositus käytöstä samanaikaisesti Descovy-valmisteen kanssa
Darunaviiri/ritonaviiri (800/100 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa)	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 105 % C _{max} : ↑ 142 % Darunaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.
Lopinaviiri/ritonaviiri (800/200 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa)	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 119 % Lopinaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.
Tipranaviiri/ritonaviiri	Yhteisvaikutuksia Descovy-valmisteen kummarkaan aineosan kanssa ei ole tutkittu. Tipranaviiri/ritonaviiri saa aikaan P-gp:n induktion. Tenofoviiri-alafenamidialtistuksen oletetaan pienenevän, kun tipranaviiria/ritonaviiria käytetään yhdessä Descovy-valmisteen kanssa.	Samanaikaista käyttöä Descovy-valmisteen kanssa ei suositella.
Muut proteaasin estäjät	Vaikutusta ei tunneta.	Saatavissa ei ole tietoja, joiden perusteella voitaisiin laatia annostussuosituksia samanaikaisesta käytöstä muiden proteaasin estäjien kanssa.
Muut antiretroviraaliset HIV-lääkkeet		
Dolutegraviiri (50 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa) ³	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegraviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/25 mg kerran vuorokaudessa.
Rilpiviriini (25 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (25 mg kerran vuorokaudessa)	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/25 mg kerran vuorokaudessa.
Efavirentsi (600 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (40 mg kerran vuorokaudessa) ⁴	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 22 %	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/25 mg kerran vuorokaudessa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna ¹	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ²	Suositus käytöstä samanaikaisesti Descovy-valmisteen kanssa
Maraviroki Nevirapiini Raltegraviiri	Yhteisvaikutuksia Descovy-valmisteen kummankaan aineosan kanssa ei ole tutkittu. Maravirokin, nevirapiinin tai raltegraviirin ei odoteta vaikuttavan tenofoviirialafenamidaltistukseen eikä tenofoviirialafenamidaltistuksen odoteta vaikuttavan maravirokin, nevirapiinin tai raltegraviirin kannalta merkityksellisiin aineenvaihdunta- ja erittymisreitteihin.	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/25 mg kerran vuorokaudessa.
<i>KOURISTUSLÄÄKKEET</i>		
Okskarbatsepiini Fenobarbitaali Fenytoiini	Yhteisvaikutuksia Descovy-valmisteen kummankaan aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö okskarbatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin (jotka kaikki ovat P-gp:n indusoijia) kanssa saattaa pienentää tenofoviirialafenamidin pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Descovy-valmisteen samanaikaista käyttöä okskarbatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin kanssa ei suositella.
Karbamatsepiini (titrattu annoksesta 100 mg annokseen 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa), emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi (200 mg/25 mg kerran vuorokaudessa) ^{5,6}	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↓ 55 % C _{max} : ↓ 57 % Samanaikainen käyttö karbamatsepiinin (joka on P-gp:n indusoija) kanssa pienentää tenofoviirialafenamidin pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Descovy-valmisteen samanaikaista käyttöä karbamatsepiinin kanssa ei suositella.
<i>MASENNUSLÄÄKKEET</i>		
Sertraliini (50 mg kerran vuorokaudessa), tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa) ³	Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertraliini: AUC: ↑ 9 % C _{max} : ↑ 14 %	Sertraliinin annosta ei tarvitse muuttaa. Descovy-annos määrätään samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen lääkkeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna ¹	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ²	Suositus käytöstä samanaikaisesti Descovy-valmisteen kanssa
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Yhteisvaikutuksia Descovy-valmisteen kummankaan aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö mäkikuisman (P-gp:n indusoija) kanssa saattaa pienentää tenofoviiralafenamidipitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Descovy-valmisteen samanaikaista käyttöä mäkikuisman kanssa ei suositella.
IMMUUNISALPAAJAT		
Siklosporiini	Yhteisvaikutuksia Descovy-valmisteen kummankaan aineosan kanssa ei ole tutkittu. Siklosporiinin (voimakas P-gp:n estäjä) samanaikaisen annon odotetaan suurentavan tenofoviiralafenamidin pitoisuutta plasmassa.	Descovy-valmisteen suositeltu annos on 200/10 mg kerran vuorokaudessa.
EHKÄISYTABLETIT		
Norgestimaatti (0,180/0,215/0,250 mg kerran vuorokaudessa), etinyyliestradioli (0,025 mg kerran vuorokaudessa), emtrisitabiini/tenofoviiralafenamidi (200/25 mg kerran vuorokaudessa) ⁵	Norelgestromiini: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestreeli: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Norgestimaatin/etinyyliestradiolin annosta ei tarvitse muuttaa. Descovy-annos määrätään samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen lääkkeen mukaan (ks. kohta 4.2).
SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET		
Suun kautta annettu midatsolaami (2,5 mg:n kerta-annos), tenofoviiralafenamidi (25 mg kerran vuorokaudessa)	Midatsolaami: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Midatsolaamin annosta ei tarvitse muuttaa. Descovy-annos määrätään samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen lääkkeen mukaan (ks. kohta 4.2).
Laskimoon annettu midatsolaami (1 mg:n kerta-annos), tenofoviiralafenamidi (25 mg kerran vuorokaudessa)	Midatsolaami: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Mainitut annokset ovat kliinisissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa käytettyjä annoksia.

² Kun tietoja lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksista on saatavilla.

³ Tämä tutkimus tehtiin käyttäen elvitegraviiria, kobisistaattia, emtrisitabiinia ja tenofoviiralafenamidia sisältävää kiinteäannoksista yhdistelmätablettia.

⁴ Tutkimus tehtiin käyttäen emtrisitabiinia, rilpiviriinia ja tenofoviiralafenamidia sisältävää kiinteäannoksista yhdistelmätablettia.

⁵ Descovy-valmistetta käyttäen tehty tutkimus

⁶ Tässä tutkimuksessa emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin yhdistelmä otettiin ruoan kanssa.

⁷ Tutkimus tehtiin käyttäen 100 mg:n lisäannosta voksilapreviiria, jotta saavutettaisiin HCV-infektiopotilailla odotettavissa olevat voksilapreviirialtistukset.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Descovy-valmisteella tai sen aineosilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskaana olevilla naisilla. Tietoja tenofoviirialafenamidin käytöstä raskaana oleville naisille on saatavilla vain vähän (alle 300 raskaudesta) tai ei lainkaan. Sen sijaan emtrisitabiinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa on olemassa laajalti tietoja (yli 1 000 altistustapauksesta), jotka eivät viittaa emtrisitabiinin epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu emtrisitabiinin suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen liittyviin tekijöihin, tiineyteen, sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Eläimillä tehdyissä tenofoviirialafenamidikokeissa ei ole ilmennyt näyttöä haitallisista vaikutuksista hedelmällisyyteen liittyviin tekijöihin, tiineyteen tai sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Descovy-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidosta koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset sikiölle aiheutuvat riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tenofoviirialafenamidi ihmisen rintamaitoon. Emtrisitabiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että tenofoviiri erittyy maitoon.

Ei ole riittävästi tietoja emtrisitabiinin ja tenofoviirin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Sen vuoksi Descovy-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja Descovy-valmisteen käytöstä ihmisille ei ole saatavilla. Eläinkokeissa emtrisitabiini ja tenofoviirialafenamidi eivät vaikuttaneet paritteluun tai hedelmällisyyteen liittyviin tekijöihin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Descovy-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että Descovy-hoidon aikana on raportoitu huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusten arviointi perustuu turvallisuustietoihin kaikista vaiheen 2 ja 3 tutkimuksista, joissa HIV-1-infektiota sairastavat potilaat saivat emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia sisältäviä lääkevalmisteita, sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen käyttöön. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa aiemmin hoitamattomille aikuispotilaille annettiin emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (elvitegraviiri 150 mg / kobisistaatti 150 mg / emtrisitabiini 200 mg / tenofoviirialafenamidi (fumaraattina) 10 mg) (E/C/F/TAF) 144 viikon ajan, useimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ripuli (7 %), pahoinvointi (11 %) ja päänsärky (6 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 3 elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Taulukko 3: Haittavaikutustaulukko¹

Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	
Melko harvinainen:	anemia ²
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Yleinen:	epänormaali unet
<i>Hermosto</i>	
Yleinen:	päänsärky, huimaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Hyvin yleinen:	pahoinvointi
Yleinen:	ripuli, oksentelu, vatsakipu, ilmavaivat
Melko harvinainen:	dyspepsia
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>	
Yleinen:	ihottuma
Melko harvinainen:	angioedeema ^{3,4} , kutina, urtikaria ⁴
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Melko harvinainen	nivelkipu
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Yleinen:	uupumus

¹ Kaikki haittavaikutukset angioedeemaa, anemiaa ja urtikariaa lukuun ottamatta (ks. alaviitteet 2, 3 ja 4) todettiin F/TAF-aineosia sisältävien valmisteiden kliinisissä tutkimuksissa. Esiintymistiheydet saatiin vaiheen 3 kliinisistä E/C/F/TAF-tutkimuksista, joihin osallistui 866 aiemmin hoitamaton aikuispotilasta 144 hoitoviikon ajan (GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111).

² Tätä haittavaikutusta ei havaittu F/TAF-aineosia sisältävien valmisteiden kliinisissä tutkimuksissa, vaan se todettiin emtrisitabiiniin kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen, kun emtrisitabiinia käytettiin muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

³ Tämä haittavaikutus todettiin emtrisitabiinia sisältävien valmisteiden seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

⁴ Tämä haittavaikutus todettiin tenofoviiralafenamidia sisältävien valmisteiden seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-potilailla CART-hoidon aloitus saattaa laukaista tulehdusreaktion oireettomille tai residuaalisille opportunistisille infektioille. Myös autoimmunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmunihepatiittia) on raportoitu; ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee ja tapahtumat saattavat ilmetä useamman kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä tai pitkälle edennyt HIV-infektio tai jotka saavat pitkäaikaista CART-hoitoa. Tapausten esiintymistiheys on tuntematon (ks. kohta 4.4).

Lipidiarvojen muutokset laboratoriotutkimuksissa

Tutkimuksissa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, paastolipidien, kuten kokonaiskolesterolin, LDL (*low-density lipoprotein*) -kolesterolin, HDL (*high-density lipoprotein*) -kolesterolin ja triglyseridien, kohonneita arvoja lähtötilanteeseen nähden havaittiin sekä tenofoviiralafenamidifumaraatti- että tenofoviiridisoproksiilifumaraattihoitoryhmässä viikolla 144. Näiden arvojen suurenemisen mediaani lähtötilanteeseen nähden oli suurempi E/C/F/TAF-ryhmässä kuin ryhmässä, jossa potilaat saivat elvitegraviiria 150 mg / kobisistaattia 150 mg / emtrisitabiinia 200 mg / tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina) 245 mg (E/C/F/TDF), viikolla 144 ($p < 0,001$ erolle hoitoryhmien välillä kokonaiskolesterolin, LDL- ja HDL-kolesterolin ja triglyseridien paastoarvojen

osalta). Mediaani (Q1, Q3) kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin välisen suhteen muutokselle lähtötilanteeseen nähden viikolla 144 oli 0,2 (-0,3; 0,7) E/C/F/TAF-ryhmässä ja 0,1 (-0,4; 0,6) E/C/F/TDF-ryhmässä (p = 0,006 ryhmien väliselle erolle).

Virologisen vasteen saavuttaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa siirryttiin emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiilifumaraattiyhdistelmästä Descovy-valmisteeseen samalla kun jatkettiin hoitoa kolmannella antiretroviraalisella lääkkeellä (tutkimus GS-US-311-1089), kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin ja triglyseridien paastoarvojen havaittiin kohonneen Descovy-hoitohaarassa lähtötilanteeseen verrattuna, kun taas emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiilifumaraattiryhmässä muutokset olivat vähäisiä (p ≤ 0,009, ryhmien välinen ero, muutokset lähtötilanteeseen verrattuna). HDL-kolesterolin ja glukoosin mediaanipaastoarvojen muutokset sekä kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin paastoarvojen välisen suhteen muutokset olivat pieniä lähtötilanteeseen verrattuna kummassakin hoitohaarassa viikolla 96. Minkään näistä muutoksista ei katsottu olevan kliinisesti merkityksellinen.

Virologisen vasteen saavuttaneilla aikuispotilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa siirryttiin abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmästä Descovy-valmisteeseen samalla kun jatkettiin hoitoa kolmannella antiretroviraalisella lääkkeellä (tutkimus GS-US-311-1717), muutokset lipidiarvoissa olivat hyvin vähäisiä.

Metaboliset parametrit

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

Pediatriset potilaat

Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin turvallisuutta arvioitiin viikkoon 48 asti avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-292-0106), jossa 12 – < 18-vuotiaat pediatriset HIV-1-infektiopotilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, saivat emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia samanaikaisesti elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa annettun emtrisitabiini-tenofoviirialafenamidiyhdistelmän turvallisuusprofiili 50 nuorella potilaalla oli samanlainen kuin aikuisten turvallisuusprofiili (ks. kohta 5.1).

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin turvallisuutta arvioitiin viikkoon 144 asti avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-292-0112), jossa 248 HIV-1-infektiopotilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa (n = 6) tai jotka olivat saavuttaneet virologisen vasteen (n = 242) ja joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus Cockcroft-Gault-menetelmän avulla [eGFR_{CG}]: 30–69 ml/min), sai emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia samanaikaisesti elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Turvallisuusprofiili oli lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla samanlainen kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia (ks. kohta 5.1).

Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän turvallisuutta arvioitiin viikkoon 48 asti yksihaaraisessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-292-1825), jossa 55:lle virologisen vasteen saavuttaneelle HIV-1-infektiopotilaalle, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR_{CG} < 15 ml/min) ja jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoidoa, annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei todettu loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla, jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoidoa ja joille annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio

Kiinteäannoksena yhdistelmätablettina elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa annettujen emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän (elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi [E/C/F/TAF]) turvallisuutta arvioitiin viikkoon 48 asti 72 potilaalla, joilla oli samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka saivat hoitoa HIV-infektioon, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-292-1249), jossa potilaat vaihdettiin toisesta antiretroviraalisesta hoidosta (jossa 69 potilasta 72:sta sai tenofoviiridisoproksiilifumaraattia [TDF]) E/C/F/TAF-hoitoon. Näiden vähäisten tietojen perusteella emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin sekä elvitegraviirin ja kobisistaatin muodostaman kiinteäannoksen yhdistelmätabletin turvallisuusprofiili oli HIV- ja HBV-infektioita sairastavilla potilailla samanlainen kuin potilailla, joilla on vain HIV-1-infektio (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilasta täytyy seurata myrkytysoireiden varalta (ks. kohta 4.8). Descovy-valmisteeseen yliannostusta hoidetaan tavanomaisella tukihoidolla, johon kuuluvat potilaan peruselintoimintojen tarkkailu ja potilaan kliinisen tilan seuranta.

Emtrisitabiinia voidaan poistaa hemodialyysillä, joka poistaa noin 30 % emtrisitabiiniannoksesta 3 tunnin dialyysijakson aikana, joka aloitetaan 1,5 tunnin sisällä emtrisitabiiniannoksen antamisesta. Tenofoviiri poistuu tehokkaasti hemodialyysillä, jolloin sen poistumiskerroin on noin 54 %. Ei ole tietoa siitä, voidaanko emtrisitabiinia tai tenofoviiria poistaa peritoneaaldialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet; HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: J05AR17.

Vaikutusmekanismi

Emtrisitabiini on nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä (NRTI) ja 2'-deoksisytidiinin nukleosidianalogi. Solun entsyymit fosforyloivat emtrisitabiinin emtrisitabiinitrifosfaatiksi. Emtrisitabiinitrifosfaatti estää HI-viruksen replikaatiota liittymällä viruksen deoksiribonukleinihappoon (DNA) HIV:n käänteiskopioijaentsyymien avulla, mikä johtaa DNA-ketjutuksen keskeytymiseen. Emtrisitabiini tehoaa HIV-1-, HIV-2- ja HBV-infektioihin.

Tenofoviirialafenamidi on nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä (NtRTI) ja tenofoviirin fosfonamidaattiainiolääke (2'-deoksiadenosiinimonofosfaattianalogi). Tenofoviirialafenamidi pystyy siirtymään soluihin läpäisemällä solukalvon. Koska tenofoviirialafenamidi on stabiilimpi plasmassa ja aktivoituu intrasellulaarisesti katepsiini A:n katalysoiman hydrolyysin ansiosta, tenofoviirialafenamidi konsentroidaan tenofoviiridisoproksiilifumaraattia tehokkaammin tenofoviiria perifeerisen veren mononukleaarisoluihin tai muihin HI-viruksen kohdesoluihin, kuten lymfosyytteihin ja makrofageihin. Tämän jälkeen intrasellulaarinen tenofoviiri fosforyloituu farmakologisesti aktiiviseksi tenofoviiridifosfaattimetaboliitiksi. Tenofoviiridifosfaatti estää HI-viruksen replikaatiota liittymällä viruksen DNA:han HIV:n käänteiskopioijaentsyymien avulla, mikä johtaa DNA-ketjutuksen keskeytymiseen.

Tenofoviiri tehoaa HIV-1-, HIV-2- ja HBV-infektioihin.

Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Emtrisitabiinille ja tenofoviirialafenamidille on osoitettu synergistinen antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä. Emtrisitabiiniin tai tenofoviirialafenamidiin liittyvää antagonismia ei havaittu, kun niitä käytettiin muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

Emtrisitabiinin antiviraalinen vaikutus HIV-1:n laboratorio- ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, MAGI-CCR5-solulinjassa ja perifeerisen veren mononuklearisoluissa. Emtrisitabiinin 50-prosenttisesti tehoavan pitoisuuden (EC50) arvot olivat välillä 0,0013–0,64 µM. Emtrisitabiinilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä HIV-1:n linjoja A, B, C, D, E, F ja G vastaan (EC50-arvot olivat 0,007–0,075 µM), ja sillä osoitettiin olevan kantaspesifinen vaikutus HIV-2-virusta vastaan (EC50-arvot olivat 0,007–1,5 µM).

Tenofoviirialafenamidin antiviraalinen vaikutus HIV-1:n alatyypin B laboratorio- ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, perifeerisen veren mononuklearisoluissa, primaareissa monosyytti-/makrofagisoluuissa ja CD4+-T-lymfosyyteissä. Tenofoviirialafenamidin EC50-arvot olivat 2,0–14,7 nM. Tenofoviirialafenamidilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä kaikkia HIV-1-ryhmiä vastaan (M, N ja O), mukaan lukien alatyypit A, B, C, D, E, F ja G (EC50-arvot olivat 0,10–12,0 nM), ja sillä osoitettiin olevan kantaspesifinen vaikutus HIV-2-virusta vastaan (EC50-arvot olivat 0,91–2,63 nM).

Resistenssi

In vitro

Heikentynyt herkkyys emtrisitabiinille liittyy M184V/I-mutaatioihin HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä.

HIV-1-isolaatit, joiden herkkyys tenofoviirialafenamidille on heikentynyt, ilmentävät K65R-mutaatiota HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä, minkä lisäksi HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä on havaittu ohimenevästi K70E-mutaatiota.

Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa

Vaiheen 3 tutkimusten GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä ja jotka saivat emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia (10 mg) elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina, tehdyssä yhdistetyssä analyysissä suoritettiin genotyypitys plasman HIV-1-isolaateille kaikilla potilailla, joilla HIV-1 RNA -määrä oli ≥ 400 kopiota/ml vahvistetun virologisen epäonnistumisen hetkellä, viikolla 144 tai tutkimuslääkkeen käytön ennenaikaisen lopettamisen hetkellä. Viikkoon 144 asti havaittiin yhden tai useamman emtrisitabiini-, tenofoviirialafenamidi- tai elvitegraviiriresistenssiin liittyvän primaarimutaation kehittyminen HIV-1-isolaateissa 12 potilaalla 22 potilaasta, joilla oli arvioitavia genotyypitietoja pareiksi järjestetyistä lähtötilanteen ja epäonnistuneen E/C/F/TAF-hoidon isolaateista (12 potilasta 866:sta [1,4 %]), verrattuna 12 potilaaseen 20 potilaasta, joilta saatiin epäonnistuneen hoidon isolaatit ja joilla oli arvioitavia genotyypitietoja E/C/F/TDF-hoitoa saaneessa ryhmässä (12 potilasta 867:sta [1,4 %]). E/C/F/TAF-ryhmässä ilmaantuneet mutaatiot olivat M184V/I (n = 11) ja K65R/N (n = 2) käänteiskopioijaentsyymissä ja T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) ja N155H (n = 2) integraasissa. Niiden 12 E/C/F/TDF-ryhmän potilaan, joille kehittyi resistenssi, HIV-1-isolaateissa ilmaantuneet mutaatiot olivat M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) ja L210W (n = 1) käänteiskopioijaentsyymissä ja E92Q/V (n = 4) ja Q148R (n = 2) ja N155H/S (n = 3) integraasissa. Molempien hoitoryhmien potilailla, joille kehittyi resistenssimutaatioita elvitegraviirille integraasissa, kehittyi myös useimmissa HIV-1-isolaateissa resistenssimutaatioita emtrisitabiinille käänteiskopioijaentsyymissä.

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio

Kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli saavutettu virologinen vaste HI-viruksen suhteen ja joilla oli samanaikainen krooninen hepatiitti B -infektio, potilaille annettiin emtrisitabiinia ja

tenofoviirialafenamidia elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (E/C/F/TAF) 48 viikon ajan (GS-US-292-1249, n = 72). Näistä potilaista 2 oli sopivia resistenssianalyyysiin. Näillä 2 potilaalla ei tunnistettu HIV-1:ssä eikä HBV:ssä yhtään aminohapposubstituutiota, joka olisi liittynyt resistenssiin jollekin E/C/F/TAF-valmisteen aineosalle.

Ristiresistenssi HIV-1-infektipotilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa tai joilla oli saavutettu virologinen vaste

Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I-substituutio, olivat ristiresistenttejä lamivudiinille, mutta edelleen herkkiä didanosiinille, stavudiinille, tenofoviirille ja tsidovudiinille.

K65R- ja K70E-mutaatiot heikentävät herkkyyttä abakaviirille, didanosiinille, lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviirille, mutta säilyttävät herkkyuden tsidovudiinille.

Moninukleosidiresistentillä HIV-1:llä, jossa on T69S:n kaksoisinsertiomutaatio tai jossa on Q151M-mutaatioyhdistelmä, joka sisältää mutaation K65R, todettiin heikentynyt herkkyys tenofoviirialafenamidille.

Kliiniset tiedot

Potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, ei ole tehty turvallisuutta ja tehoa arvioineita tutkimuksia Descovy-valmisteella.

Descovy-valmisteen kliininen teho vahvistettiin tutkimuksissa, jotka tehtiin emtrisitabiinilla ja tenofoviirilla, jotka annettiin elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena E/C/F/TAF-yhdistelmätablettina.

Potilaat, joilla oli HIV-1-infektio ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa

Tutkimuksissa GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko emtrisitabiinia 200 mg ja tenofoviirialafenamidia 10 mg (n = 866) kerran vuorokaudessa tai emtrisitabiinia 200 mg + tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina) 245 mg (n = 867 kerran vuorokaudessa), niin että molemmat annettiin elvitegraviirin 150 mg + kobisistaatin 150 mg kanssa kiinteäannoksisina yhdistelmätabletteina. Potilaiden keski-ikä oli 36 vuotta (vaihteluväli 18–76), 85 % oli miehiä, 57 % valkoihoisia, 25 % mustaihoisia ja 10 % aasialaisia. 19 % potilaista määriteltiin latinalaisamerikkalaisiksi. HIV-1 RNA:n lähtötilanteen keskiarvo plasmassa oli 4,5 log₁₀ kopiota/ml (vaihteluväli 1,3–7,0) ja 23 %:lla lähtötilanteen virustaakka oli > 100 000 kopiota/ml. Lähtötilanteen CD4+ -solumäärän keskiarvo oli 427 solua/mm³ (vaihteluväli 0–1 360) ja 13 %:lla potilaista CD4+ -solumäärä oli < 200 solua/mm³.

E/C/F/TAF osoittautui tilastollisesti paremmaksi HIV-1 RNA -arvon < 50 kopiota/ml saavuttamisessa verrattuna E/C/F/TDF-hoitoon viikolla 144. Prosentuaalinen ero oli 4,2 % (95 %:n luottamusväli: 0,6–7,8 %). Yhdistetyt hoitotulokset viikoilla 48 ja 144 esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4: Tutkimusten GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 yhdistetyt virologiset tulokset viikoilla 48 ja 144^{a,b}

	Viikko 48		Viikko 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Hoitojen välinen ero	2,0 % (95 %:n luottamusväli: -0,7–4,7 %)		4,2 % (95 %:n luottamusväli: 0,6–7,8 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 tai 144 aikaikkunassa	4 %	6 %	11 %	16 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml ^c	2 %	4 %	9 %	11 %
Tietoja puuttui aikaikkunan ajalta, mutta potilaat käyttivät tutkimuslääkettä	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Niiden potilaiden osuus (%), joilla HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml, alaryhmittäin				
Ikä				
< 50-vuotiaat	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50-vuotiaat	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Sukupuoli				
Mies	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Nainen	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Rotu				
Mustaihoinen	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Muu kuin mustaihoinen	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Lähtötilanteen virustaakka				
≤ 100 000 kopiota/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100 000 kopiota/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
Lähtötilanteen CD4+-solumäärä				
< 200 solua/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 solua/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
HIV-1 RNA < 20 kopiota/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Hoitojen välinen ero	0,4 % (95 %:n luottamusväli: -3,0–3,8 %)		5,4 % (95 %:n luottamusväli: 1,5–9,2 %)	

E/C/F/TAF = elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi

E/C/F/TDF = elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirisoproksiilifumaraatti

- a Viikon 48 aikaikkuna sisälsi päivien 294 ja 377 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna); viikon 144 aikaikkuna sisälsi päivien 966 ja 1 049 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).
- b Molemmissa tutkimuksissa potilaat stratifioitiin lähtötilanteen HIV-1 RNA:n mukaan (≤ 100 000 kopiota/ml, > 100 000, ≤ 400 000 kopiota/ml tai > 400 000 kopiota/ml), CD4+ -solumäärän mukaan (< 50 solua/μl, 50–199 solua/μl tai ≥ 200 solua/μl) ja alueen mukaan (Yhdysvallat tai muu kuin Yhdysvallat).
- c Sisältää potilaat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml viikon 48 tai 144 aikaikkunassa; potilaat, jotka lopettivat hoidon ennenaikaisesti tehon puutteen tai häviämisen vuoksi; potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi ja joiden virusarvo lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml.
- d Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi milloin tahansa alkaen päivästä 1 koko aikaikkunan loppuun asti, jos tämän vuoksi ei saatu virologisia tietoja hoidosta määritellyn aikaikkunan aikana.

- e Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, esim. vetäytyivät tutkimuksesta tai putosivat pois seurannasta.

Viikolla 48 CD4⁺ -solumäärä oli suurentunut lähtötilanteesta keskimäärin 230 solua/mm³ E/C/F/TAF-yhdistelmää saaneilla potilailla ja 211 solua/mm³ E/C/F/TDF-yhdistelmää saaneilla potilailla (p = 0,024) ja viikolla 144 keskimäärin 326 solua/mm³ E/C/F/TAF-yhdistelmää saaneilla potilailla ja 305 solua/mm³ E/C/F/TDF-yhdistelmää saaneilla potilailla (p = 0,06).

Descovy-valmisteen kliininen teho potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, vahvistettiin myös tutkimuksessa, jossa annettiin emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia (10 mg) darunaviirin (800 mg) ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (D/C/F/TAF). Tutkimuksessa GS-US-299-0102 potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko kiinteäannoksista D/C/F/TAF-yhdistelmää kerran vuorokaudessa (n = 103) tai darunaviiria ja kobisistaattia emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiilifumaraattiyhdistelmän kanssa kerran vuorokaudessa (n = 50). Niiden potilaiden osuudet, joiden plasman HIV-1 RNA oli < 50 kopiota/ml ja < 20 kopiota/ml, esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5: Tutkimuksen GS-US-299-0102 virologiset tulokset viikolla 24 ja 48^a

	Viikko 24		Viikko 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunaviiri, kobisistaatti ja emtrisitabiini/tenofoviiri -disoproksiilifumaraatti (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunaviiri, kobisistaatti ja emtrisitabiini/tenofoviiri -disoproksiilifumaraatti (n = 50)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	75 %	74 %	77 %	84 %
Hoitojen välinen ero	3,3 % (95 %:n luottamusväli: -11,4–18,1 %)		-6,2 % (95 %:n luottamusväli: -19,9– 7,4 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml^b	20 %	24 %	16 %	12 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 aikaikkunassa	5 %	2 %	8 %	4 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi ^c	1 %	0	1 %	2 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml ^d	4 %	2 %	7 %	2 %
Tietoja puuttui aikaikkunan ajalta, mutta potilaat käyttivät tutkimuslääkettä	0	0	0	0
HIV-1 RNA < 20 kopiota/ml	55 %	62 %	63 %	76 %
Hoitojen välinen ero	-3;5 % (95 %:n luottamusväli: -19,8– 12,7 %)		-10,7 % (95 %:n luottamusväli: -26,3– 4,8 %)	

D/C/F/TAF = darunaviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi

a Viikon 48 aikaikkuna sisälsi päivien 294 ja 377 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

b Sisältää potilaat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml viikon 48 aikaikkunassa; potilaat, jotka lopettivat hoidon ennenaikaisesti tehon puutteen tai häviämisen vuoksi; potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi ja joiden virusarvo lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml.

c Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi milloin tahansa alkaen päivästä 1 koko aikaikkunan loppuun asti, jos tämän vuoksi ei saatu virologisia tietoja hoidosta määritellyn aikaikkunan aikana.

- d Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, esim. vetäytyivät tutkimuksesta tai putosivat pois seurannasta jne.

Potilaat, joilla on HIV-1-infektio ja joilla on saavutettu virologinen vaste

Lääkevaihdon tehoa ja turvallisuutta siirryttäessä emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiilifumaraattiyhdistelmästä Descovy-valmisteeseen samalla, kun jatkettiin hoitoa kolmannella antiretroviraalisella lääkkeellä, arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa GS-US-311-1089, johon osallistui virologisen vasteen saavuttaneita aikuisia, joilla oli HIV-1-infektio (n = 663). Potilailta edellytettiin, että heillä oli säilynyt vakaa vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) lähtötilanteen hoito-ohjelmassa vähintään 6 kuukauden ajan ja että heillä oli HIV-1, johon ei sisällynyt resistenssimutaatioita emtrisitabiinille tai tenofoviirialafenamidille ennen tutkimukseen osallistumista. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 joko vaihtamaan Descovy-hoitoon (n = 333) tai jatkamaan lähtötilanteen emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiilifumaraattiyhdistelmän sisältävää hoito-ohjelmaansa (n = 330). Potilaat stratifioitiin heidän aiempaan hoito-ohjelmaansa sisältyneen kolmannen lääkeaineen luokan mukaan. Lähtötilanteessa 46 % potilaista sai emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiilifumaraattiyhdistelmää yhdessä tehostetun proteaasin estäjän kanssa ja 54 % potilaista sai emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiilifumaraattiyhdistelmää yhdessä tehostamattoman kolmannen lääkeaineen kanssa.

Tutkimuksen GS-US-311-1089 hoitotulokset viikoille 48 ja 96 saakka esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6: Tutkimuksen GS-US-311-1089 virologiset tulokset viikoilla 48^a ja 96^b

	Viikko 48		Viikko 96	
	Descovy-valmistetta sisältävä hoito (n = 333)	Emtrisitabiini-tenofoviiri-disoproksiilifumaraattiyhdistelmää sisältävä hoito (n = 330)	Descovy-valmistetta sisältävä hoito (n = 333)	Emtrisitabiini-tenofoviiri-disoproksiilifumaraattiyhdistelmää sisältävä hoito (n = 330)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	94 %	93 %	89 %	89 %
Hoitojen välinen ero	1,3 % (95 %:n luottamusväli: -2,5–5,1 %)		-0,5 % (95 %:n luottamusväli: -5,3–4,4 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml^c	< 1 %	2 %	2 %	1 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 tai 96 aikaikkunassa	5 %	5 %	9 %	10 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi ^d	2 %	1 %	2 %	2 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml ^e	3 %	5 %	7 %	9 %
Tietoja puuttui aikaikkunan ajalta, mutta potilaat käyttivät tutkimuslääkettä	< 1 %	0	0	< 1 %

	Viikko 48		Viikko 96	
	Descovy- valmistetta sisältävä hoito (n = 333)	Emtrisitabiini- tenofoviiri- disoproksiilifumaraatti- yhdistelmää sisältävä hoito (n = 330)	Descovy- valmistetta sisältävä hoito (n = 333)	Emtrisitabiini- tenofoviiri- disoproksiilifumaraatti- yhdistelmää sisältävä hoito (n = 330)
Niiden potilaiden osuus (%), joilla HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml, aikaisemman hoito- ohjelman mukaan				
Tehostetut proteaasin estäjät	142/155 (92 %)	140/151 (93 %)	133/155 (86 %)	133/151 (88 %)
Muut kolmannet lääkeaineet	172/178 (97 %)	167/179 (93 %)	162/178 (91 %)	161/179 (90 %)

PI = proteaasin estäjä

- Viikon 48 aikaikkuna sisälsi päivien 294 ja 377 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).
- Viikon 96 aikaikkuna sisälsi päivien 630 ja 713 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).
- Sisältää potilaat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml viikon 48 tai viikon 96 aikaikkunassa; potilaat, jotka lopettivat hoidon ennenaikaisesti tehon puutteen tai häviämisen vuoksi; potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi ja joiden virusarvo lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml.
- Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi milloin tahansa alkaen päivästä 1 koko aikaikkunan loppuun asti, jos tämän vuoksi ei saatu virologisia tietoja hoidosta määritellyn aikaikkunan aikana.
- Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai häviämisen vuoksi, esim. vetäytyivät tutkimuksesta tai putosivat pois seurannasta jne.

Tutkimuksessa GS-US-311-1717 potilaat, joilla oli säilynyt virologinen vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää sisältävässä hoito-ohjelmassa vähintään 6 kuukauden ajan, satunnaistettiin suhteessa 1:1 joko vaihtamaan Descovy-hoitoon (n = 280) samalla, kun jatkettiin hoitoa kolmannella lääkeaineella, jota potilaat saivat lähtötilanteessa, tai jatkamaan lähtötilanteen abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää sisältävää hoito-ohjelmaansa (n = 276).

Potilaat stratifioitiin heidän aiempaan hoito-ohjelmaansa sisältyneen kolmannen lääkeaineen luokan mukaan. Lähtötilanteessa 30 % potilaista sai abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää yhdessä tehostetun proteaasin estäjän kanssa ja 70 % potilaista sai abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää yhdessä tehostamattoman kolmannen lääkeaineen kanssa. Viikolla 48 virologinen vaste oli saavutettu seuraavasti: Descovy-valmistetta saaneet: 89,7 % (227 tutkittavaa 253:sta); abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmähoitoa saaneet: 92,7 % (230 tutkittavaa 248:sta). Viikolla 48 siirtyminen Descovy-valmistetta sisältävään hoitoon oli vähintään samanveroinen vaihtoehto kuin lähtötilanteen abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää sisältävän hoito-ohjelman jatkaminen, kun arviointikriteerinä oli HIV-1 RNA -määrän säilyminen pienempänä kuin 50 kopiota/ml.

HIV-1-infektiota sairastavat potilaat, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta
Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa kliinisessä tutkimuksessa GS-US-292-0112, jossa 242 HIV-1-infektiota sairastavaa potilasta, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR_{CG}: 30–69 ml/min), siirrettiin saamaan emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia (10 mg), jotka annettiin elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Potilailla oli saavutettu virologinen vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) vähintään 6 kuukautta ennen hoidon vaihtamista.

Keskimääräinen ikä oli 58 vuotta (vaihteluväli 24–82 vuotta) ja potilaista 63 (26 %) oli ≥ 65 -vuotiaita. 79 % oli miehiä, 63 % valkoihoisia, 18 % mustaihoisia ja 14 % aasialaisia. 13 % potilaista määriteltiin latinalaisamerikkalaisiksi. Lähtötilanteessa eGFR:n mediaani oli 56 ml/min ja 33 %:lla potilaista eGFR oli 30–49 ml/min. Lähtötilanteen CD4+ -solumäärän keskiarvo oli 664 solua/mm³ (vaihteluväli: 126 – 1 813).

Viikolla 144 elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina annettuun emtrisitabiini-tenofoviirialafenamidihoitoon vaihtamisen jälkeen 83,1 %:lla potilaista (197/237) HIV-1 RNA oli edelleen < 50 kopiota/ml.

Elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina annetun emtrisitabiini-tenofoviirialafenamidihoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yksihaaraisessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa GS-US-292-1825, johon osallistui 55 HIV-1-infektiota sairastavaa potilasta, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR_{CG} < 15 ml/min) ja jotka olivat saaneet pitkäaikaista hemodialyysihoidoa vähintään 6 kuukauden ajan ennen vaihtamista elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina annettuun emtrisitabiini-tenofoviirialafenamidihoitoon. Potilailla oli saavutettu virologinen vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) vähintään 6 kuukautta ennen hoidon vaihtamista.

Potilaiden keskimääräinen ikä oli 48 vuotta (vaihteluväli 23–64). 76 % oli miehiä, 82 % mustaihoisia ja 18 % valkoihoisia. 15 % potilaista määriteltiin latinalaisamerikkalaisiksi. Lähtötilanteen CD4+-solumäärän keskiarvo oli 545 solua/mm³ (vaihteluväli 205 – 1 473). Viikolla 48 81,8 %:lla potilaista (45/55) HIV-1 RNA -pitoisuus oli edelleen < 50 kopiota/ml elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina annettuun emtrisitabiini-tenofoviirialafenamidihoitoon vaihtamisen jälkeen. Hoitoa vaihtaneilla potilailla ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia laboratoriokokeissa todetuissa lipidien paastoarvoissa.

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio

Avoimessa tutkimuksessa GS-US-292-1249 arvioitiin kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (E/C/F/TAF) elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa annettujen emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin tehoa ja turvallisuutta aikuispotilailla, joilla oli samanaikaisesti HIV-1- ja krooninen hepatiitti B -infektio. Yhteensä 69 potilasta 72:sta sai aiemmin TDF:ää sisältävää antiretroviraalista hoitoa. E/C/F/TAF-hoidon alussa näillä 72 potilaalla oli ollut HIV-suppressio (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) vähintään 6 kuukauden ajan HBV DNA -suppression kanssa tai sitä ilman, ja heillä oli kompensoitunut maksan toiminta. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 50 vuotta (vaihteluväli 28–67), 92 % potilaista oli miehiä, 69 % valkoihoisia, 18 % mustaihoisia ja 10 % aasialaisia. Lähtötilanteen CD4+-solumäärän keskiarvo oli 636 solua/mm³ (vaihteluväli 263–1 498). 86 %:lla potilaista (62/72) todettiin HBV-suppressio (HBV DNA < 29 ky/ml) ja 42 % potilaista (30/72) oli HBeAg-positiivisia lähtötilanteessa.

Lähtötilanteessa HBeAg-positiivisista potilaista 1/30 (3,3 %) oli saavuttanut serokonversion anti-HBe:ksi viikolla 48. Lähtötilanteessa HBsAg-positiivisista potilaista 3/70 (4,3 %) oli saavuttanut serokonversion anti-HBs:ksi viikolla 48.

Viikolla 48 92 %:lla potilaista (66/72) HIV-1 RNA säilyi tasolla < 50 kopiota/ml sen jälkeen, kun he vaihtoivat emtrisitabiiniin ja tenofoviirialafenamidiin, jotka annettiin elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Keskimääräinen CD4+-solumäärän muutos lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 48 oli -2 solua/mm³. 92 %:lla (66 potilaalla 72:sta) HBV DNA oli < 29 ky/ml käytettäessä analyysiä, jossa puuttuva tieto tulkittiin niin, että vastetta ei saavutettu, viikolla 48. 62 potilaasta, joilla oli todettu HBV-suppressio lähtötilanteessa, 59:llä suppressio oli säilynyt ja 3 potilaasta puuttui tietoja. 10 potilaasta, joilla ei todettu HBV-suppressiota lähtötilanteessa (HBV DNA ≥ 29 ky/ml), seitsemän (7) saavutti suppression, kaksi (2) pysyi havaittavalla tasolla ja 1 potilaasta puuttui tietoja.

Kliinisiä tietoja E/C/F/TAF-valmisteen käytöstä potilaille, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa, on vain vähän.

Muutokset luun mineraalitiheyttä kuvaavissa arvoissa

Tutkimuksissa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina annetun emtrisitabiini-tenofoviirialafenamidihoidon yhteydessä luun mineraalitiheys (BMD) pieneni vähemmän verrattuna yhdistelmään E/C/F/TDF 144 hoitoviikon aikana, mitattuna lonkan (keskimääräinen muutos: -0,8 % vs. -3,4 %, p < 0,001) ja lannerangan (keskimääräinen muutos: -0,9 % vs. -3,0 %, p < 0,001) kaksiennergaisella

röntgenabsorptiometrialla (DXA-tutkimuksella). Myös erillisessä tutkimuksessa darunaviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina annetun emtrisitabiini-tenofoviiralafenamidihoidon yhteydessä BMD (mitattuna lonkan ja lannerangan DXA-tutkimuksella) pieneni vähemmän 48 hoitoviikon aikana verrattuna darunaviiriin, kobisistaattiin, emtrisitabiiniin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin.

Virologisen vasteen saavuttaneille aikuispotilaille tehdyssä tutkimuksessa BMD:n havaittiin parantuneen 96 viikon jälkeen, kun oli vaihdettu TDF:ää sisältävästä hoito-ohjelmasta Descovy-valmisteeseen, kun taas hoito-ohjelmassa, jossa potilaat jatkoivat TDF:n käyttöä, muutokset olivat vähäisiä. Mittauksessa käytettiin lonkan DXA-tutkimusta (keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna: 1,9 % vs. -0,3 %, $p < 0,001$) ja lannerangan DXA-tutkimusta (keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna: 2,2 % vs. -0,2 %, $p < 0,001$) DXA-tutkimusta.

Virologisen vasteen saavuttaneilla aikuispotilailla tehdyssä tutkimuksessa BMD ei muuttunut merkittävästi 48 viikon aikana potilailla, jotka siirtyivät abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää sisältävästä hoito-ohjelmasta Descovy-valmisteeseen, verrattuna potilaisiin, jotka jatkoivat lähtötilanteen abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää sisältävää hoito-ohjelmaa. Mittauksessa käytettiin lonkan DXA-tutkimusta (keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna: 0,3 % vs. 0,2 %, $p = 0,55$) ja lannerangan DXA-tutkimusta (keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna: 0,1 % vs. $< 0,1$ %, $p = 0,78$).

Muutokset munuaisten toimintaa kuvaavissa arvoissa

Tutkimuksissa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa, kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina 144 viikon ajan annettuun emtrisitabiini-tenofoviiralafenamidihoidon liittyi pienempi vaikutus munuaisten turvallisuusparametreihin (mitattuna 144 hoitoviikon jälkeen eGFR_{CG}-arvona ja virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhteena sekä 96 hoitoviikon jälkeen virtsan albumiinin ja kreatiniinin suhteena) verrattuna E/C/F/TDF-valmisteeseen. 144 hoitoviikon aikana yksikään tutkittava ei keskeyttänyt E/C/F/TAF-hoitoa munuaisiin liittyvän hoidosta johtuvan haittatapahtuman vuoksi, kun taas 12 tutkittavaa keskeytti E/C/F/TDF-hoidon ($p < 0,001$).

Erillisessä tutkimuksessa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, darunaviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina annettuun emtrisitabiini-tenofoviiralafenamidihoidon liittyi pienempi vaikutus munuaisten turvallisuusparametreihin 48 hoitoviikon aikana verrattuna darunaviiriin ja kobisistaattiin, jotka annettiin emtrisitabiini-tenofoviiridisoproksiiliyhdistelmän kanssa (ks. myös kohta 4.4).

Virologisen vasteen saavuttaneilla aikuispotilailla tehdyssä tutkimuksessa tubulaarisen proteinurian mitta-arvot olivat samanlaiset Descovy-valmistetta sisältävään hoito-ohjelmaan siirtyneillä potilailla ja lähtötilanteen abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää sisältävää hoito-ohjelmaa jatkaneilla potilailla. Viikolla 48 virtsan retinolia sitovan proteiinin ja kreatiniinin välisen suhteen mediaanimuutos oli 4 % Descovy-ryhmässä ja 16 % abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää sisältävää hoito-ohjelmaa jatkaneilla potilailla. Virtsan beeta-2-mikroglobuliinin ja kreatiniinin välisen suhteen mediaanimuutos viikolla 48 oli 4 % Descovy-ryhmässä ja 5 % abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmää sisältävää hoito-ohjelmaa jatkaneilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa GS-US-292-0106 emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin tehoa, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa tutkimuksessa, johon osallistui 50 nuorta HIV-1-infektiopotilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa ja jotka saivat emtrisitabiinia ja tenofoviiralafenamidia (10 mg), jotka annettiin elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 15 vuotta (vaihteluväli: 12–17) ja 56 % potilaista oli naispuolisia, 12 % oli aasialaisia ja 88 % oli mustaihoisia. Lähtötilanteessa plasman HIV-1 RNA -pitoisuuden mediaani oli 4,7 log₁₀ kopiota/ml, CD4⁺ -solumäärän mediaani oli 456 solua/mm³ (vaihteluväli 95–1 110) ja CD4⁺ -solujen prosentuaalisen osuuden mediaani oli 23 % (vaihteluväli 7–45 %). Kaikkiaan 22 %:lla potilaista

plasman HIV-1 RNA -pitoisuus oli lähtötilanteessa > 100 000 kopiota/ml. 48 viikon kohdalla 92 % (46/50) saavutti HIV-1 RNA -pitoisuuden < 50 kopiota/ml, mikä vastasi vasteiden määrää tutkimuksissa, joihin osallistui aikuisia HIV-1-infektiopotilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa. CD4+ -solumäärä oli suurentunut lähtötilanteesta viikolle 48 keskimäärin 224 solua/mm³. E/C/F/TAF-valmisteelle ei todettu ilmaantuvan resistenssiä viikkoon 48 mennessä.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Descovy-valmisteen käytöstä HIV-1-infektion hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu emtrisitabiini imeytyy nopeasti ja hyvin ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua annoksen jälkeen. Sen jälkeen, kun emtrisitabiinia oli annettu toistuvasti suun kautta 20:lle HIV-1-infektiota sairastavalle tutkittavalle, emtrisitabiinin vakaan tilan huippupitoisuudet (C_{max}) (keskiarvo \pm keskihajonta) olivat $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$ ja pitoisuutta plasmassa ajan funktiona kuvaavan käyrän alla oleva pinta-ala 24 tunnin annosvälillä (AUC) oli $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Keskimääräinen vakaan tilan pienin pitoisuus plasmassa 24 tunnin kuluttua annostelusta oli yhtä suuri tai suurempi kuin keskimääräinen HIV-1-virusta vastaan *in vitro* kohdistuvan vaikutuksen IC90-arvo.

Emtrisitabiinin systeeminen altistus pysyi muuttumattomana, kun emtrisitabiini annettiin aterian yhteydessä.

Kun tenofoviiralafenamidia oli annettu F/TAF-valmisteena (25 mg) tai E/C/F/TAF-valmisteena (10 mg) suun kautta aterian jälkeen terveille tutkittaville, huippupitoisuudet plasmassa havaittiin noin 1 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Keskimääräinen C_{max} -arvo (keskiarvo \pm keskihajonta) oli aterian yhteydessä Descovy-valmisteena annetun yhden 25 mg tenofoviiralafenamidikerta-annoksen jälkeen $0,21 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ ja keskimääräinen AUC_{last} -arvo $0,25 \pm 0,11$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Keskimääräinen C_{max} -arvo yhden E/C/F/TAF-valmisteena annetun 10 mg tenofoviiralafenamidikerta-annoksen jälkeen oli $0,21 \pm 0,10$ $\mu\text{g/ml}$ ja keskimääräinen AUC_{last} -arvo $0,25 \pm 0,08$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Verrattuna tyhjään mahaan antamiseen tenofoviiralafenamidin antaminen runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä (~ 800 kcal, 50 % rasvaa) pienensi tenofoviiralafenamidin C_{max} -arvoa (15–37 %) ja suurensi AUC_{last} -arvoa (17–77 %).

Jakautuminen

Emtrisitabiinin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* oli < 4 % ja pitoisuudesta riippumatonta välillä 0,02–200 $\mu\text{g/ml}$. Kun huippupitoisuus plasmassa oli saavutettu, plasman ja veren lääkepitoisuuden suhde oli keskimäärin ~ 1,0, ja siemennesteen ja plasman lääkepitoisuuden suhde oli keskimäärin ~ 4,0.

Tenofoviirin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* on < 0,7 % ja pitoisuudesta riippumatonta välillä 0,01–25 $\mu\text{g/ml}$. Kliinisten tutkimusten aikana kerätyissä näytteissä tenofoviiralafenamidi sitoutui ihmisen plasman proteiineihin *ex vivo* noin 80-prosenttisesti.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimusten mukaan emtrisitabiini ei ole ihmisen CYP-entsyymien estäjä. [¹⁴C]-emtrisitabiinin antamisen jälkeen koko emtrisitabiiniannos erittyi virtsaan (~ 86 %) ja ulosteeseen (~ 14 %). 13 % emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena oletettuna metaboliittina. Emtrisitabiinin biotransformaatio käsittää tioliosan hapettumisen, jolloin muodostuu 3'-sulfoksididiastereomeerejä (~ 9 % annoksesta), ja konjugation glukuronihapon kanssa, jolloin muodostuu 2'-O-glukuronidia (~ 4 % annoksesta). Muita metaboliitteja ei ollut tunnistettavissa.

Tenofoviiralafenamidin tärkein eliminaatioreitti ihmisillä on metabolia, jonka osuus suun kautta otetusta annoksesta on noin > 80 %. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että tenofoviiralafenamidi metaboloituu tenofoviiriksi (päämetaboliitti) katepsiini A:n vaikutuksesta perifeerisen veren mononuklearisoluissa (lymfosyytit ja muut HI-viruksen kohdesolut mukaan lukien) ja makrofageissa; ja karboksyylieстераasi-1:n vaikutuksesta maksasoluissa. *In vivo* tenofoviiralafenamidi hydrolysoituu solujen sisällä, jolloin muodostuu tenofoviiria (päämetaboliitti), joka fosforyloituu vaikuttavaksi metaboliitiksi, tenofoviiridifosfaatiksi. Ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otettu 10 mg:n tenofoviiralafenamidiannos (annettuna emtrisitabiinin, elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa) johti tenofoviiridifosfaattipitoisuuksiin, jotka olivat > 4 kertaa suuremmat perifeerisen veren mononuklearisoluissa, ja tenofoviiripitoisuuksiin, jotka olivat > 90 % pienemmät plasmassa, verrattuna suun kautta annettavaan 245 mg:n tenofoviiridisoproksiiliannokseen (fumaraattina) (annettuna emtrisitabiinin, elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa).

Tenofoviiralafenamidi ei metaboloitu *in vitro* entsyymien CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19 tai CYP 2D6 välityksellä. Tenofoviiralafenamidi metaboloituu erittäin vähäisesti CYP 3A4:n välityksellä. Samanaikainen käyttö kohtalaisesti CYP 3A:ta indusoivan efavirensin kanssa ei vaikuttanut merkittävästi tenofoviiralafenamidialtistukseen. Tenofoviiralafenamidin antamisen jälkeen [¹⁴C]-radioaktiivisuudella oli plasmassa ajasta riippuvainen profiili, ja tenofoviiralafenamidia esiintyi runsaimmin ensimmäisten tuntien aikana ja virtsahappoa sen jälkeen.

Eliminaatio

Emtrisitabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta, ja koko annos erittyy virtsaan (noin 86 %) ja ulosteeseen (noin 14 %). 13 % emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena metaboliittina. Emtrisitabiinin systeeminen puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min. Suun kautta antamisen jälkeen emtrisitabiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 10 tuntia.

Muuttumaton tenofoviiralafenamidi erittyy vain vähän munuaisten kautta; tätä reittiä < 1 % annoksesta poistuu virtsaan. Tenofoviiralafenamidi eliminoituu pääasiassa tenofoviiriksi metaboloitumisensa jälkeen. Tenofoviiralafenamidin puoliintumisajan mediaani plasmassa on 0,51 tuntia ja tenofoviirin vastaavasti 32,37 tuntia. Tenofoviiri poistuu elimistöstä munuaisten kautta sekä glomerulussuodatuksella että aktiivisella tubulaarisella erityksellä.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Ikä, sukupuoli ja etninen tausta

Iästä, sukupuolesta tai etnisestä taustasta johtuvia kliinisesti merkityksellisiä farmakokineettisiä eroavaisuuksia ei ole todettu emtrisitabiinilla tai tenofoviiralafenamidilla.

Pediatriset potilaat

24 pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään 12 – < 18-vuotiaita ja jotka saivat emtrisitabiinia ja tenofoviiralafenamidia elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa tutkimuksessa GS-US-292-0106, saavutetut emtrisitabiini- ja tenofoviiralafenamidialtistukset (kun ne annettiin elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa) olivat samanlaisia kuin saavutetut altistukset aikuisilla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa (taulukko 7).

Taulukko 7: Emtrisitabiinin ja tenofoviiralafenamidin farmakokinetiikka nuorilla ja aikuisilla, jotka eivät ole saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa

	Nuoret			Aikuiset		
	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 = elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidifumaraatti

FTC = emtrisitabiini; TAF = tenofoviirialafenamidifumaraatti; TFV = tenofoviiri

N/A = ei oleellinen

Tiedot on ilmoitettu keskiarvoina (% CV).

a n = 24 nuorta (GS-US-292-0106); n = 19 aikuista (GS-US-292-0102)

b n = 23 nuorta (GS-US-292-0106, populaatiofarmakokineettinen analyysi)

c n = 539 (TAF) tai 841 (TFV) aikuista (GS-US-292-0111 ja GS-US-292-0104, populaatiofarmakokineettinen analyysi)

Munuaisten vajaatoiminta

Tenofoviirialafenamidin tai tenofoviirin farmakokineetiikassa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja terveiden tutkittavien ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen CrCl \geq 15 ml/min ja $<$ 30 ml/min) sairastavien potilaiden välillä tenofoviirialafenamidia koskevassa vaiheen 1 tutkimuksessa. Erillisessä vaiheen 1 tutkimuksessa, jossa tutkittiin vain emtrisitabiinia, keskimääräinen systeeminen emtrisitabiinialtistus oli suurempi potilailla, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen CrCl $<$ 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmän turvallisuutta ei ole varmistettu potilailla, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen CrCl \geq 15 ml/min ja $<$ 30 ml/min).

Emtrisitabiini- ja tenofoviirialtistukset olivat merkittävästi suuremmat 12 potilaalla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl $<$ 15 ml/min), jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa ja joille annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (E/C/F/TAF) tutkimuksessa GS-US-292-1825, kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja tenofoviirialafenamidin farmakokineetiikassa verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei todettu loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla, jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa ja joille annettiin emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää yhdessä elvitegraviirin ja kobisistaatin yhdistelmän kanssa kiinteäannoksisena yhdistelmätablettina (ks. kohta 4.8).

Emtrisitabiinia tai tenofoviirialafenamidia koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole olemassa potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl $<$ 15 ml/min) ja jotka eivät saa pitkäaikaista hemodialyysihoitoa. Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin turvallisuutta ei ole varmistettu näillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Emtrisitabiinin farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu tutkimushenkilöillä, joilla on maksan vajaatoiminta. Emtrisitabiini ei kuitenkaan metaboloitu merkittävästi maksan entsyymien välityksellä, joten maksan vajaatoiminnan vaikutuksen pitäisi olla vähäinen.

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu tenofoviirialafenamidin tai sen metaboliitin tenofoviirin farmakokineetiikassa kliinisesti merkityksellisiä muutoksia. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, tenofoviirialafenamidin ja tenofoviirin kokonaispitoisuudet plasmassa ovat pienempiä kuin tutkittavilla, joilla maksa toimii normaalisti. Kun mitatut arvot korjataan proteiineihin sitoutumisen suhteen, tenofoviirialafenamidin sitoutumattomat (vapaat) pitoisuudet plasmassa ovat samansuuruisia potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja potilailla, joiden maksa toimii normaalisti.

Samanaikainen hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C -infektio

Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin farmakokineetiikkaa ei ole täysin selvitetty potilailla, joilla on samanaikaisesti HBV- ja/tai HCV -infektio.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien, emtrisitabiinilla tehtyjen

konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Emtrisitabiini on osoittanut lievää karsinogeenisuutta hiirillä ja rotilla.

Rotilla ja koirilla tehdyissä ei-kliinisissä tenofoviirialafenamiditutkimuksissa ilmeni, että luusto ja munuaiset ovat toksisuuden ensisijaiset kohde-elimet. Luustotoksisuus on havaittu pienentyneenä luun mineraalitiheytenä (BMD) rotilla ja koirilla tenofoviirialtistuksilla, jotka olivat vähintään neljä kertaa suurempia kuin Descovy-valmisteen annon jälkeen odotetut altistukset. Koirien silmissä havaittiin hyvin vähäinen histiosyytti-infiltraatio tenofoviirialafenamidialtistuksen ollessa noin 4 kertaa suurempi ja tenofoviirialtistuksen ollessa noin 17 kertaa suurempi kuin Descovy-valmisteen annon jälkeen odotetut altistukset.

Tenofoviirialafenamidi ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuusmäärityksissä.

Koska tenofoviirialtistus on rotilla ja hiirillä tenofoviirialafenamidin annon jälkeen pienempi tenofoviiridisoproksiilifumaraattiin verrattuna, karsinogeenisuustutkimukset ja peri-postnataalinen tutkimus rotilla tehtiin vain tenofoviiridisoproksiilifumaraatilla. Karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt mitään vaikutuksia paritteluun, hedelmällisyyteen, tiineyteen tai sikiöön liittyviin tekijöihin. Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti kuitenkin pienensi poikasten elinkykyisyysindeksiä ja painoa peri-postnataalisessa toksisuustutkimuksessa emolle toksisilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi
Makrogoli 3350
Talkki
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Suuritiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki varustettuna polypropeenista valmistetulla lapsiturvallisella kierrekorkilla, joka on tiivistetty induktioaktivoitulla alumiinikalvotiivisteellä. Purkissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia. Kukin purkki sisältää silikageelikuivausainetta ja polyesteripehmusteen.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot: ulkopakkaus, jossa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja ulkopakkaukset, joissa on 60 kalvopäällysteistä tablettia (2 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia) ja 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. huhtikuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11 helmikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

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

LIITE II

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN JA PAKKAUKSEN MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Descovy 200 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit
emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 10 mg tenofoviirialafenamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

60 kalvopäällysteistä tablettia (2 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia)

90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. **Pidä purkki tiiviisti suljettuna.**

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1099/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1099/002 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia)
EU/1/16/1099/005 60 kalvopäällysteistä tablettia (2 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Descovy 200 mg/10 mg [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

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

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN JA PAKKAUKSEN MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Descovy 200 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 25 mg tenofoviirialafenamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

60 kalvopäällysteistä tablettia (2 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia)

90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. **Pidä purkki tiiviisti suljettuna.**

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1099/003 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/16/1099/004 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia)
EU/1/16/1099/006 60 kalvopäällysteistä tablettia (2 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Descovy 200 mg/25 mg [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

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

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Descovy 200 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Descovy on ja mihin sitä käytetään

Descovy sisältää kahta vaikuttavaa ainetta:

- **emtrisitabiini**, tietyntyyppinen retroviruslääke, joka kuuluu nukleosidisiin käänteiskopioijaentsyymien estäjiin (NRTI)
- **tenofoviirialafenamidi**, tietyntyyppinen retroviruslääke, joka kuuluu nukleotidisiin käänteiskopioijaentsyymien estäjiin (NtRTI).

Descovy estää viruksen monistumisen kannalta oleellisen käänteiskopioijaentsyymien toiminnan. Tällä tavoin Descovy vähentää HIV:n määrää elimistössä.

Descovy on tarkoitettu yhdessä muiden lääkkeiden kanssa käytettynä **ihmisen immuunikatovirus 1 -infektion (HIV-1) hoitoon** aikuisille ja vähintään 12 vuoden ikäisille nuorille, jotka painavat vähintään 35 kg.

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

Älä ota Descovy-valmistetta

- jos olet allerginen emtrisitabiinille, tenofoviirialafenamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu tämän pakkausselosteen kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Sinun täytyy olla lääkärin hoidossa, kun otat Descovy-valmistetta.

Tämä lääke ei paranna HIV-infektiota. Siitä huolimatta, että otat Descovy-valmistetta, sinulle voi kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Descovy-valmistetta:

- **jos sinulla on maksasairaus tai jos sinulla on ollut maksasairaus, mukaan lukien maksatulehdus (hepatiitti).** Maksasairautta, kuten kroonista hepatiitti B- ja hepatiitti C -infektiota, sairastavilla retroviruslääkitystä saavilla potilailla vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurentunut. Jos sinulla on hepatiitti B -infektio, lääkäri valitsee huolellisesti sinulle parhaiten sopivan hoidon.

Jos sinulla on hepatiitti B -infektio, maksavaivat saattavat pahentua, kun lopetat Descovy-valmisteen ottamisen. Älä lopeta Descovy-valmisteen ottamista keskustelematta lääkärin kanssa: ks. kohta 3, *Älä lopeta Descovy-valmisteen ottamista.*

- Lääkäri saattaa päättää olla määräämättä sinulle Descovy-valmistetta, jos sinulla on viruksesta muoto, jossa on tietty resistenssimutaatio, koska Descovy ei tällöin välttämättä pysty vähentämään HIV:n määrää elimistössä yhtä tehokkaasti.
- **jos sinulla on ollut munuaissairaus tai jos kokeissa on todettu, että sinulla on munuaisvaivoja.** Lääkäri saattaa määrätä verikokeita munuaistesi toiminnan seuraamiseksi aloittaessasi Descovy-hoidon ja hoidon aikana.

Descovy-valmisteen käytön aikana

Kun aloitat Descovy-valmisteen ottamisen, kiinnitä huomiota seuraaviin merkkeihin ja oireisiin:

- **tulehduksen tai infektion merkit**
- **nivelkipu, jäykkyys tai luuston ongelmat.**

→ **Jos huomaat näitä oireita, kerro niistä heti lääkärille.** Katso lisätietoja kohdasta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset.*

Descovy-valmisteen pitkäaikaisen käytön yhteydessä saattaa ilmetä munuaisvaivoja (ks. *Varoitukset ja varotoimet*).

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille, jotka ovat 11-vuotiaita tai nuorempia tai jotka painavat alle 35 kg. Descovy-valmisteen käyttöä 11-vuotiailla tai nuoremmilla lapsilla ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Descovy

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Descovy-valmisteella saattaa olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Tämän vuoksi Descovy-valmisteen tai muiden lääkkeiden pitoisuus veressä voi muuttua, mikä voi estää lääkkeitä toimimasta kunnolla tai pahentaa haittavaikutuksia. Joissakin tapauksissa lääkärin saattaa olla tarpeen muuttaa annostasi tai tarkistaa veriarvosasi.

Lääkkeet, joita käytetään hepatiitti B -infektion hoidossa:

Älä ota Descovy-valmistetta seuraavia aineita sisältävien lääkkeiden kanssa:

- **tenofoviiralafenamidi**
- **tenofoviirisoprosiili**
- **lamivudiini**
- **adefoviiridipivoksiili.**

→ **Kerro lääkärille,** jos käytät jotakin näistä lääkkeistä.

Muuntyyppiset lääkkeet:

Keskustele lääkärin kanssa, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- **antibiootit**, käytetään bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon, esimerkiksi:
 - rifabutiini, rifampisiini ja rifapentiini
- **viruslääkkeet, käytetään HIV:n hoitoon**
 - emtrisitabiini ja tipranaviiri
- **kouristuslääkkeet**, käytetään epilepsian hoitoon, esimerkiksi:
 - karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini
- **rohdosvalmisteet**, käytetään masennuksen ja ahdistuksen hoitoon:
 - mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

→ **Kerro lääkärille, jos käytät näitä lääkkeitä tai jotakin muuta lääkettä.** Älä lopeta lääkitystäsi ottamatta yhteyttä lääkäriin.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi, ja kysy retroviruslääkityksen mahdollisista hyödyistä ja haitoista sinulle ja lapsellesi.

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

Älä imetä Descovy-hoidon aikana, sillä yksi tämän lääkkeen vaikuttavista aineista erittyy äidinmaitoon.

Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

Descovy voi aiheuttaa huimausta. Jos sinua huimaa Descovy-hoidon aikana, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Descovy sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Descovy-valmistetta otetaan

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

Suosittelut annos on:

Aikuiset: yksi tabletti vuorokaudessa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan

Vähintään 12-vuotiaat nuoret, jotka painavat vähintään 35 kg: yksi tabletti vuorokaudessa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

Tabletin karvaan maun takia sen pureskelemistä tai murskaamista ei suositella.

Jos sinulla on vaikeuksia niellä tabletti kokonaisena, voit puolittaa sen. Ota tabletin molemmat puolikkaat peräkkäin saadaksesi täyden annoksen. Älä säilytä puolitettua tablettia.

Ota aina lääkärin määräämä annos varmistaaksesi, että lääkehoitosi on tehokasta ja vähentääksesi riskiä, että sinulle kehittyy vastustuskyky hoidolle. Älä muuta annosta, ellei lääkäri kehota sinua niin tekemään.

Jos saat dialyysihoitoa, ota päivittäinen Descovy-annoksesi dialyysin jälkeen.

Jos otat enemmän Descovy-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat Descovy-valmistetta enemmän kuin suositellun annoksen, riskisi saada tämän lääkkeen mahdollisia haittavaikutuksia saattaa suurentua (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).

Ota yhteyttä lääkäriin tai lähimmälle ensiapuasemalle välittömästi. Pidä lääkepurkki mukanas, jotta voit helposti näyttää, mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Descovy-valmistetta

On tärkeää, ettet unohda yhtäkään Descovy-annosta.

Jos unohdat annoksen:

- **jos muistat sen 18 tunnin kuluessa** Descovy-annoksen normaalista ottamisajankohdasta, ota tabletti niin pian kuin mahdollista. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan.
- **jos muistat sen 18 tunnin jälkeen tai pidemmän ajan kuluttua** siitä, kun sinun piti ottaa Descovy-annos, älä ota unohtamaasi annosta. Odota ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan.

Jos oksennat alle 1 tunnin kuluessa Descovy-valmisteen ottamisen jälkeen, ota toinen tabletti.

Älä lopeta Descovy-valmisteen ottamista

Älä lopeta Descovy-valmisteen ottamista keskustelematta lääkärin kanssa. Descovy-hoidon lopettamisella saattaa olla vakavia vaikutuksia tulevan hoidon onnistumiseen. Jos Descovy-hoito lopetetaan jostakin syystä, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat Descovy-tablettien ottamisen uudelleen.

Kun Descovy-tablettisi alkavat olla lopussa, hanki lisää lääkäriltä tai apteekista. Tämä on erittäin tärkeää, koska virusmäärä saattaa alkaa kasvaa, jos lääkkeen ottaminen lopetetaan edes muutamaksi päiväksi. Sairaus voi sitten muuttua vaikeammin hoidettavaksi.

Jos sinulla on HIV-infektion lisäksi myös hepatiitti B -infektio, on hyvin tärkeää, ettet lopeta Descovy-hoitoa keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Sinulta joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita useiden kuukausien ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Tietyillä potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, hoidon lopettaminen voi johtaa hepatiitin pahenemiseen, mikä saattaa olla hengenvaarallista.

→ **Kerro lääkärille välittömästi** uusista tai epätavallisista oireista, joita havaitset hoidon päättymisen jälkeen, etenkin oireista, joiden epäilet liittyvän hepatiitti B -infektioon.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: kerro lääkärille välittömästi

- **Kaikki merkit tulehduksesta tai infektiosta.** Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on ollut aiemmin opportunistisia infektioita (infektioita, joita ilmenee ihmisillä, joilla on heikentynyt immuunijärjestelmä), aiempien infektioiden aiheuttamasta tulehduksesta voi ilmetä merkkejä ja oireita pian retroviruslääkehoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden epäillään johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä taistelemaan sellaisia infektioita vastaan, joita on saattanut olla olemassa ilman näkyviä oireita.
 - **Autoimmuunisairauksia** (immuunijärjestelmä hyökkää elimistön terveitä kudoksia vastaan) saattaa myös ilmetä HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden käytön aloittamisen jälkeen. Autoimmuunisairauksia saattaa ilmetä usean kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Tarkkaile tulehdukseen viittaavia oireita tai muita oireita kuten:
 - lihasheikkoutta
 - käsistä ja jaloista alkavaa heikkoutta, joka siirtyy ylöspäin keskivartaloa kohti
 - sydämentykytystä, vapinaa tai ylivilkkautta.
- Jos havaitset edellä mainittuja haittavaikutuksia, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä yli 1 potilaalla kymmenestä)

- pahoinvointi.

Yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä yli 1 potilaalla sadasta)

- epänormaalit unet
- päänsärky
- huimaus
- ripuli
- oksentelu
- vatsakipu
- ilmavaivat
- ihottuma
- väsymys (uupumus).

Melko harvinaiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä alle 1 potilaalla sadasta)

- pieni punasolujen määrä (*anemia*)
- ruuansulatusongelmat, jotka ilmenevät epämiellyttävänä olona aterioiden jälkeen (*dyspepsia*)
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoaminen (*angioedeema*)
- kutina
- nokkosihottuma (*urtikaria*)
- nivelkipu (*artralgia*).

→ Jos jokin haittavaikutuksista muuttuu vaikeaksi, kerro asiasta lääkärille.

Muita vaikutuksia, joita voi ilmetä HIV-hoidon aikana

Seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

- **Luustovaivat.** Joillekin potilaille, jotka ottavat antiretroviraalisia yhdistelmälääkkeitä, kuten Descovy-valmistetta, voi kehittyä *osteonekroosiksi* kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema, joka aiheutuu luun verensaannin heikkenemisestä). Tämäntyyppisen lääkkeen pitkäaikainen ottaminen, kortikosteroidien käyttäminen, alkoholin juominen, erittäin heikko immuunijärjestelmä ja ylipaino ovat joitakin lukuisista riskitekijöistä sairauden kehittymiselle. Osteonekroosin merkkejä ovat:
 - nivelten jäykkyys
 - nivelsäryt ja -kivut (erityisesti lonkassa, polvessa ja olkapäässä)
 - liikkumisvaikeudet.

→ Jos huomaat jonkin näistä oireista, ota yhteyttä lääkäriin.

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Descovy-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Descovy sisältää

Vaikuttavat aineet ovat emtrisitabiini ja tenofoviirialafenamidi. Yksi kalvopäällysteinen Descovy-tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia sekä tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 10 mg tenofoviirialafenamidia.

Muut aineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli 3350, talkki, musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kalvopäällysteiset Descovy-tabletit ovat harmaita, suorakaiteen muotoisia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”GSP” ja toisella puolella merkintä ”210”.

Descovy toimitetaan 30 tablettia sisältävissä purkissa (joissa on mukana silikageelikuivausaine, joka on pidettävä purkissa, koska se suoja tabletteja). Silikageelikuivausaine on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön eikä sitä saa niellä.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot: ulkopakkaus, jossa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja ulkopakkaukset, joissa on 60 kalvopäällysteistä tablettia (2 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia) ja 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: +353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Descovy 200 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Descovy on ja mihin sitä käytetään

Descovy sisältää kahta vaikuttavaa ainetta:

- **emtrisitabiini**, tietyntyyppinen retroviruslääke, joka kuuluu nukleosidisiin käänteiskopioijaentsyymien estäjiin (NRTI)
- **tenofoviirialafenamidi**, tietyntyyppinen retroviruslääke, joka kuuluu nukleotidisiin käänteiskopioijaentsyymien estäjiin (NtRTI).

Descovy estää viruksen monistumisen kannalta oleellisen käänteiskopioijaentsyymien toiminnan. Tällä tavoin Descovy vähentää HIV:n määrää elimistössä.

Descovy on tarkoitettu yhdessä muiden lääkkeiden kanssa käytettynä **ihmisen immuunikatovirus 1 -infektion (HIV-1) hoitoon** aikuisille ja vähintään 12 vuoden ikäisille nuorille, jotka painavat vähintään 35 kg.

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

Älä ota Descovy-valmistetta

- jos olet allerginen emtrisitabiinille, tenofoviirialafenamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu tämän pakkausselosteen kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Sinun täytyy olla lääkärin hoidossa, kun otat Descovy-valmistetta.

Tämä lääke ei paranna HIV-infektiota. Siitä huolimatta, että otat Descovy-valmistetta, sinulle voi kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Descovy-valmistetta:

- **jos sinulla on maksasairaus tai jos sinulla on ollut maksasairaus, mukaan lukien maksatulehdus (hepatiitti).** Maksasairautta, kuten kroonista hepatiitti B- ja hepatiitti C -infektiota, sairastavilla retroviruslääkitystä saavilla potilailla vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurentunut. Jos sinulla on hepatiitti B -infektio, lääkäri valitsee huolellisesti sinulle parhaiten sopivan hoidon.

Jos sinulla on hepatiitti B -infektio, maksavaivat saattavat pahentua, kun lopetat Descovy-valmisteen ottamisen. Älä lopeta Descovy-valmisteen ottamista keskustelematta lääkärin kanssa: ks. kohta 3, *Älä lopeta Descovy-valmisteen ottamista.*

- Lääkäri saattaa päättää olla määräämättä sinulle Descovy-valmistetta, jos sinulla on viruksesta muoto, jossa on tietty resistenssimutaatio, koska Descovy ei tällöin välttämättä pysty vähentämään HIV:n määrää elimistössä yhtä tehokkaasti.
- **jos sinulla on ollut munuaissairaus tai jos kokeissa on todettu, että sinulla on munuaisvaivoja.** Lääkäri saattaa määrätä verikokeita munuaistesesi toiminnan seuraamiseksi aloittaessasi Descovy-hoidon ja hoidon aikana.

Descovy-valmisteen käytön aikana

Kun aloitat Descovy-valmisteen ottamisen, kiinnitä huomiota seuraaviin merkkeihin ja oireisiin:

- **tulehduksen tai infektion merkit**
- **nivelkipu, jäykkyys tai luuston ongelmat.**

→ **Jos huomaat näitä oireita, kerro niistä heti lääkärille.** Katso lisätietoja kohdasta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset.*

Descovy-valmisteen pitkäaikaisen käytön yhteydessä saattaa ilmetä munuaisvaivoja (ks. *Varoitukset ja varotoimet*).

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille, jotka ovat 11-vuotiaita tai nuorempia tai jotka painavat alle 35 kg. Descovy-valmisteen käyttöä 11-vuotiailla tai nuoremmilla lapsilla ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Descovy

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Descovy-valmisteella saattaa olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Tämän vuoksi Descovy-valmisteen tai muiden lääkkeiden pitoisuus veressä voi muuttua, mikä voi estää lääkkeitä toimimasta kunnolla tai pahentaa haittavaikutuksia. Joissakin tapauksissa lääkärin saattaa olla tarpeen muuttaa annostasi tai tarkistaa veriarvosasi.

Lääkkeet, joita käytetään hepatiitti B -infektion hoidossa:

Älä ota Descovy-valmistetta seuraavia aineita sisältävien lääkkeiden kanssa:

- **tenofoviiralafenamidi**
- **tenofoviirisoprosiili**
- **lamivudiini**
- **adefoviiridipivoksiili.**

→ **Kerro lääkärille,** jos käytät jotakin näistä lääkkeistä.

Muuntyyppiset lääkkeet:

Keskustele lääkärin kanssa, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- **antibiootit**, käytetään bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon, esimerkiksi:
 - rifabutiini, rifampisiini ja rifapentiini
- **viruslääkkeet, käytetään HIV:n hoitoon**
 - emtrisitabiini ja tipranaviiri
- **kouristuslääkkeet**, käytetään epilepsian hoitoon, esimerkiksi:
 - karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini
- **rohdosvalmisteet**, käytetään masennuksen ja ahdistuksen hoitoon:
 - mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

→ **Kerro lääkärille, jos käytät näitä lääkkeitä tai jotakin muuta lääkettä.** Älä lopeta lääkitystäsi ottamatta yhteyttä lääkäriin.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi, ja kysy retroviruslääkityksen mahdollisista hyödyistä ja haitoista sinulle ja lapsellesi

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

Älä imetä Descovy-hoidon aikana, sillä yksi tämän lääkkeen vaikuttavista aineista erittyy äidinmaitoon.

Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

Descovy voi aiheuttaa huimausta. Jos sinua huimaa Descovy-hoidon aikana, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Descovy sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Descovy-valmistetta otetaan

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

Suositteltu annos on:

Aikuiset: yksi tabletti vuorokaudessa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan

Vähintään 12-vuotiaat nuoret, jotka painavat vähintään 35 kg: yksi tabletti vuorokaudessa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

Tabletin karvaan maun takia sen pureskelemistä tai murskaamista ei suositella.

Jos sinulla on vaikeuksia niellä tabletti kokonaisena, voit puolittaa sen. Ota tabletin molemmat puolikkaat peräkkäin saadaksesi täyden annoksen. Älä säilytä puolitettua tablettia.

Ota aina lääkärin määräämä annos varmistaaksesi, että lääkahoitosi on tehokasta ja vähentääksesi riskiä, että sinulle kehittyy vastustuskyky hoidolle. Älä muuta annosta, ellei lääkäri kehota sinua niin tekemään.

Jos saat dialyysihoitoa, ota päivittäinen Descovy-annoksesi dialyysin jälkeen.

Jos otat enemmän Descovy-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat Descovy-valmistetta enemmän kuin suositellun annoksen, riskisi saada tämän lääkkeen mahdollisia haittavaikutuksia saattaa suurentua (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).

Ota yhteyttä lääkäriin tai lähimmälle ensiapuasemalle välittömästi. Pidä lääkepurkki mukanas, jotta voit helposti näyttää, mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Descovy-valmistetta

On tärkeää, ettet unohda yhtäkään Descovy-annosta.

Jos unohdat annoksen:

- **jos muistat sen 18 tunnin kuluessa** Descovy-annoksen normaalista ottamisajankohdasta, ota tabletti niin pian kuin mahdollista. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan.
- **jos muistat sen 18 tunnin jälkeen tai pidemmän ajan kuluttua** siitä, kun sinun piti ottaa Descovy-annos, älä ota unohtamaasi annosta. Odota ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan.

Jos oksennat alle 1 tunnin kuluessa Descovy-valmisteen ottamisen jälkeen, ota toinen tabletti.

Älä lopeta Descovy-valmisteen ottamista

Älä lopeta Descovy-valmisteen ottamista keskustelematta lääkärin kanssa. Descovy-hoidon lopettamisella saattaa olla vakavia vaikutuksia tulevan hoidon onnistumiseen. Jos Descovy-hoito lopetetaan jostakin syystä, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat Descovy-tablettien ottamisen uudelleen.

Kun Descovy-tablettisi alkavat olla lopussa, hanki lisää lääkäriltä tai apteekista. Tämä on erittäin tärkeää, koska virusmäärä saattaa alkaa kasvaa, jos lääkkeen ottaminen lopetetaan edes muutamaksi päiväksi. Sairaus voi sitten muuttua vaikeammin hoidettavaksi.

Jos sinulla on HIV-infektion lisäksi myös hepatiitti B -infektio, on hyvin tärkeää, ettet lopeta Descovy-hoitoa keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Sinulta joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita useiden kuukausien ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Tietyillä potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, hoidon lopettaminen voi johtaa hepatiitin pahenemiseen, mikä saattaa olla hengenvaarallista.

→ **Kerro lääkärille välittömästi** uusista tai epätavallisista oireista, joita havaitset hoidon päättymisen jälkeen, etenkin oireista, joiden epäilet liittyvän hepatiitti B -infektioon.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: kerro lääkärille välittömästi

- **Kaikki merkit tulehduksesta tai infektiosta.** Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on ollut aiemmin opportunistisia infektioita (infektioita, joita ilmenee ihmisillä, joilla on heikentynyt immuunijärjestelmä), aiempien infektioiden aiheuttamasta tulehduksesta voi ilmetä merkkejä ja oireita pian retroviruslääkehoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden epäillään johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä taistelemaan sellaisia infektioita vastaan, joita on saattanut olla olemassa ilman näkyviä oireita.
 - **Autoimmuunisairauksia** (immuunijärjestelmä hyökkää elimistön terveitä kudoksia vastaan) saattaa myös ilmetä HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden käytön aloittamisen jälkeen. Autoimmuunisairauksia saattaa ilmetä usean kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Tarkkaile tulehdukseen viittaavia oireita tai muita oireita kuten:
 - lihasheikkoutta
 - käsistä ja jaloista alkavaa heikkoutta, joka siirtyy ylöspäin keskivartaloa kohti
 - sydämentykytystä, vapinaa tai ylivilkkautta.
- Jos havaitset edellä mainittuja haittavaikutuksia, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä yli 1 potilaalla kymmenestä)

- pahoinvointi.

Yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä yli 1 potilaalla sadasta)

- epänormaalit unet
- päänsärky
- huimaus
- ripuli
- oksentelu
- vatsakipu
- ilmavaivat
- ihottuma
- väsymys (uupumus).

Melko harvinaiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä alle 1 potilaalla sadasta)

- pieni punasolujen määrä (*anemia*)
- ruuansulatusongelmat, jotka ilmenevät epämiellyttävänä olona aterioiden jälkeen (*dyspepsia*)
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoaminen (*angioedeema*)
- kutina
- nokkosihottuma (*urtikaria*)
- nivelkipu (*artralgia*).

→ Jos jokin haittavaikutuksista muuttuu vaikeaksi, kerro asiasta lääkärille.

Muita vaikutuksia, joita voi ilmetä HIV-hoidon aikana

Seuraavien haittavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

- **Luustovaivat.** Joillekin potilaille, jotka ottavat antiretroviraalisia yhdistelmä lääkkeitä, kuten Descovy-valmistetta, voi kehittyä *osteonekroosiksi* kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema, joka aiheutuu luun verensaannin heikkenemisestä). Tämän tyyppisen lääkkeen pitkäaikainen ottaminen, kortikosteroidien käyttäminen, alkoholin juominen, erittäin heikko immuunijärjestelmä ja ylipaino ovat joitakin lukuisista riskitekijöistä sairauden kehittymiselle. Osteonekroosin merkkejä ovat:
 - nivelten jäykkyys
 - nivelsäryt ja -kivut (erityisesti lonkassa, polvessa ja olkapäässä)
 - liikkumisvaikeudet.
- Jos huomaat jonkin näistä oireista, ota yhteyttä lääkäriin.

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Descovy-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Descovy sisältää

Vaikuttavat aineet ovat emtrisitabiini ja tenofoviirialafenamidi. Yksi kalvopäällysteinen Descovy-tabletti sisältää 200 mg emtrisitabiinia sekä tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 25 mg tenofoviirialafenamidia.

Muut aineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli 3350, talkki, indigokarmiinalumiinilakka (E132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kalvopäällysteiset Descovy-tabletit ovat sinisiä, suorakaiteen muotoisia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”GSI” ja toisella puolella merkintä ”225”.

Descovy toimitetaan 30 tablettia sisältävissä purkissa (joissa on mukana silikageelikuivausaine, joka on pidettävä purkissa, koska se suoja tabletteja). Silikageelikuivausaine on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön eikä sitä saa niellä.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot: ulkopakkaus, jossa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja ulkopakkaukset, joissa on 60 kalvopäällysteistä tablettia (2 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia) ja 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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