

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Descovy 200 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarati, sem jafngildir 10 mg af tenófóvír alafenamíði.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Grá, rétthyrnd, filmuhúðuð tafla sem er 12,5 mm x 6,4 mm að stærð, þrykkt með „GSI” á annarri hliðinni og „210” á hinni hlið töflunnar.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Descovy er ætlað samhliða öðrum andretrovírylfjum til meðferðar hjá fullorðnum og unglingum (12 ára og eldri sem vega a.m.k. 35 kg) og eru smitaðir af alnæmisveiru af gerð 1 (HIV-1) (sjá kafla 4.2 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu í meðferð HIV-sýkinga.

Skammtar

Gefa skal Descovy eins og kemur fram í töflu 1.

Tafla 1: Skammtur af Descovy í samræmi við þriðja lyf í HIV meðferðaráætlun

| Skammtur af Descovy | Þriðja lyf í HIV meðferðaráætlun (sjá kafla 4.5) |
|------------------------------------|--|
| Descovy 200/10 mg einu sinni á dag | Atazanavír ásamt rítónavíri eða kóbísistati Darúnavír ásamt rítónavíri eða kóbísistati ¹ Lopinavír ásamt rítónavíri |
| Descovy 200/25 mg einu sinni á dag | Dólútegravír, efavírenz, maravíroc, nevírapín, rilpivírín, raltegravír |

¹ Descovy 200/10 mg gefið samhliða darúnavíri 800 mg og kóbísistati 150 mg sem samsett tafla með föstum skammti, var rannsakað hjá einstaklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, sjá kafla 5.1.

Skammtar sem gleymst hefur að taka

Ef sjúklingurinn tekur ekki skammt af Descovy en innan við 18 klst. hafa liðið frá þeim tíma þegar skammturinn er venjulega tekinn, skal sjúklingurinn taka Descovy eins fljótt og auðið er og halda áfram eðlilegri skammtaáætlun. Ef meira en 18 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn af Descovy, skal sjúklingur ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram venjulegri skammtaáætlun.

Ef sjúklingurinn kastar upp innan 1 klst. eftir töku Descovy, skal taka aðra töflu.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta af Descovy fyrir aldraða sjúklinga (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta af Descovy fyrir fullorðna eða unglunga (sem eru a.m.k. 12 ára og með líkamsþyngd sem nemur a.m.k. 35 kg) með áætlaða kreatínínúthreinsun (CrCl) ≥ 30 ml/mín. Hætta skal meðferð með Descovy hjá sjúklingum þar sem áætluð CrCl fer niður fyrir 30 ml/mín. meðan á meðferð stendur (sjá kafla 5.2).

Ekki þarf að aðlaga skammta af Descovy fyrir fullorðna með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð CrCl < 15 ml/mín.) sem eru í langvarandi blóðskilun. Hins vegar skal almennt forðast notkun Descovy hjá þessum sjúklingum en það má nota ef hugsanlegur ávinningur er talinn veða þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4 og 5.2). Á blóðskilunardögnum skal gefa Descovy eftir að blóðskilun er lokið.

Forðast skal notkun Descovy hjá sjúklingum með áætlaða CrCl ≥ 15 ml/mín. og < 30 ml/mín, eða < 15 ml/mín. hjá þeim sem ekki eru í langvarandi blóðskilun, þar sem öryggi Descovy hefur ekki verið staðfest hjá þessum hópum.

Engin gögn liggja fyrir til að ráðleggja skammta fyrir börn yngri en 18 ára með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta af Descovy fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Descovy hjá börnum sem eru yngri en 12 ára eða veða < 35 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka skal Descovy einu sinni á dag, með eða án matar (sjá kafla 5.2). Ráðlagt er að tryggja ekki eða mylja filmuhúðuðu töfluna vegna beisks bragðs.

Fyrir sjúklinga sem geta ekki kyngt töflunni í heilu lagi er hægt að skipta töflunni í tvennt og taka báða helmingana hvorn á eftir öðrum til að tryggja að allur skammturinn sé tekinn strax.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með HIV sem samhliða eru sýktir af lifrabólgu B eða C veiru

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem eru á meðferð gegn retróveirum eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar, og hugsanlega banvænar, aukaverkanir á lifur.

Öryggi og verkun Descovy hafa ekki verið staðfest hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV-1 og lifrabólguveiru C (HCV).

Tenófóvír alafenamíð er virkt gegn lifrabólguveiru B (HBV). Þegar Descovy meðferð er hætt hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og HBV getur slíkt tengst alvarlegri og bráðri versnun lifrabólgu. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru sem hætta notkun Descovy, bæði með klínísku eftirliti og rannsóknum, í að minnsta kosti nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur.

Lifarsjúkdómar

Öryggi og verkun Descovy hjá sjúklingum með umtalsverða undirliggjandi kvilla í lifur hafa ekki verið staðfest (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjá sjúklingum sem fyrir hafa starfstruflun í lifur, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu, er aukin tíðni afbrigðilegrar lifrarstarfsemi við samsetta meðferð gegn retróveirum (CART, *combination antiretroviral therapy*) og hafa skal eftirlit með þeim í samræmi við hefðbundna starfshætti. Ef vísbendingar eru um versnun lifrarsjúkdómsins hjá slíkum sjúklingum verður að íhuga að rjúfa eða hætta meðferð.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við andretróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar sem tengja hana við neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykktara leiðbeininga um HIV meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleós(t)íðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera í mismunandi mæli, sem kemur greinilegast fram með stavúdíni, dídanósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem voru útsett fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleós(t)íðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á nógildandi ráðleggingar hér á landi um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART, getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að CART er hafin. Dæmin sem um ræðir eru meðal annars sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýkóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsónæmisraskanir (svo sem Graves sjúkdóm og sjálfsöfnæmis lifrabólgu) þegar um ónæmisendurvirkjun er að ræða. Hins vegar er sá tími sem tilkynnt hefur verið um fram að því að vart verður við sjúkdóm breytilegri og slík tilvik geta átt sér stað mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin.

Sjúklingar með HIV-1 sem hýsir stökkbreytingar

Forðast skal notkun Descovy hjá sjúklingum sem hafa fengið andretróveirumeðferð og eru með HIV-1 sem hýsir K65R stökkbreytinguna (sjá kafla 5.1).

Þreföld núkleósíðameðferð

Tilkynnt hefur verið um háa tíðni meðferðabrests og myndunar ónæmis í upphafi meðferðar þegar tenófóvír tvísóproxíl var gefið samhliða lamivúdíni og abacavíri eða samhliða lamivúdíni og dídanósíni, við meðferðaráætlun með lyfjagjöf einu sinni á dag. Því kunna sömu vandamál að koma fram ef Descovy er gefið með þriðju núkleósíðhliðstæðunni.

Tækifærissýkingar

Sjúklingar sem fá Descovy, eða hvaða aðra meðferð gegn retróveirum sem er, geta haldið áfram að fá tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV-sýkingar og því ættu þeir að vera stöðugt undir nánu eftirliti lækna sem reynslu hafa af meðferð sjúklinga með HIV-tengda sjúkdóma.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað CART í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Eiturverkanir á nýru

Tilkynnt hefur verið um tilvik skertrar nýrnastarfsemi eftir markaðssetningu lyfja sem innihalda tenófóvír alafenamíð, meðal annars bráða nýrnabilun og aðlægan píplukvilla. Ekki er hægt að útiloka mögulega hættu á eiturverkunum á nýru vegna langvarandi útsetningar fyrir tenófóvíri í litlum skömmtum við skömmtun tenófóvír alafenamíðs (sjá kafla 5.3).

Mælt er með mati á nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum fyrir eða við upphaf meðferðar með Descovy og eftirliti með henni meðan á meðferð stendur hjá öllum sjúklingum eins og við á klínísk. Íhuga skal að hætta meðferð með Descovy hjá sjúklingum sem fá klínískt marktæka skerðingu á nýrnastarfsemi eða vísbendingar um aðlægan píplukvilla.

Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í langvarandi blóðskilun

Almennt skal forðast notkun Descovy hjá fullorðnum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð CrCl < 15 ml/mín.) sem eru í langvarandi blóðskilun, en það má nota ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2). Í rannsókn á emtrícítabíni + tenófóvír alafenamíði samhliða elvitegravíri + kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti (E/C/F/TAF) sem gefið var HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum með nýrnabilun á lokastigi (áætluð CrCl < 15 ml/mín.) sem voru í langvarandi blóðskilun hélst verkunin í 48 vikur en útsetning fyrir emtrícítabíni var marktækt hærri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Þrátt fyrir að engin ný öryggisvandamál hafi komið fram eru áhrifin af aukinni útsetningu fyrir emtrícítabíni enn óljós (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Samhliða gjöf með öðrum lyfjum

Samhliða lyfjagjöf Descovy og tiltekinna flogaveikilyfja (t.d. karbamasepíns, oxkarbasepíns, fenóbarbítals og fenýtóíns), lyfja gegn mýkóbakteríutegundum (t.d. rifampísíns, rifabútíns, rifapentíns), jóhannesarjurta og HIV-próteasahemla annarra en atazanavírs, lopínavírs og darúnavírs er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Descovy má ekki gefa samhliða lyfjum sem innihalda tenófóvír alafenamíð, tenófóvír tvísóproxíl, emtrícítabín, lamivúdín eða adefóvír tvípívoxíl.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Descovy má ekki gefa samhliða lyfjum sem innihalda tenófóvír alafenamíð, tenófóvír tvísóproxíl, emtrícítabín, lamívúdín eða adefóvír tvípívoxíl.

Emtrícítabín

In vitro rannsóknir og klínískar lyfjahvarfarannsóknir á lyfjamilliverkunum hafa sýnt að litlar líkur eru á CYP-miðluðum milliverkunum milli emtrícítabíns og annarra lyfja. Samhliða lyfjagjöf emtrícítabíns með lyfjum sem eru skilin út með virkri pípluseytingu kann að auka styrk emtrícítabíns og/eða lyfsins sem gefið er samhliða. Lyf sem draga úr nýrnastarfsemi kunna að auka styrk emtrícítabíns.

Tenófóvír alafenamíð

Tenófóvír alafenamíð er flutt af P-glykópróteini (P-gp) og viðnámspróteini brjóstakrabbameins (BCRP). Lyf sem hafa öflug áhrif á P-gp og BCRP virkni geta valdið breytingum á frásogi tenófóvír alafenamíðs. Búist er við að lyf sem virkja virkni P-gp (t.d. rifampicín, rifabútín, karbamazepín, fenóbarbítal) dragi úr frásogi tenófóvír alafenamíðs, sem veldur minnkaðri plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs, sem getur dregið úr meðferðaráhrifum Descovy og valdið myndun þols. Búist er við að samhliða gjöf Descovy með öðrum lyfjum sem hamlar P-gp og BCRP virkni (t.d. kóbístatí, rítónavíri, cíklosporín) auki frásog og plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs. Á grundvelli upplýsinga úr *in vitro* rannsókn er ekki gert ráð fyrir því að samhliða lyfjagjöf tenófóvír alafenamíðs og xantín-oxidasahemla (t.d. febuxostat) auki altæka útsetningu fyrir tenófóvíri *in vivo*.

Tenófóvír alafenamíð er ekki hemill á CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6 *in vitro*. Það er ekki hemill eða virkir á CYP3A *in vivo*. Tenófóvír alafenamíð er hvarfefni OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Dreifing tenófóvír alafenamíðs í líkamanum kann að verða fyrir áhrifum af virkni OATP1B1 og OATP1B3.

Aðrar milliverkanir

Tenófóvír alafenamíð er ekki hemill á úridín tvífosfat glúkúrónósýltransferasa (UGT) manna 1A1 *in vitro*. Ekki er vitað hvort tenófóvír alafenamíð er hemill á önnur UGT ensím. Emtrícítabín hamlaði ekki glúkúrónósýrusamtengingu ósértæks hvarfefnis UGT *in vitro*.

Milliverkanir milli efnispáttu Descovy og lyfja sem hugsanlega eru gefin samhliða eru taldar upp í töflu 2 (aukning er gefin til kynna sem „↑”, lækkun sem „↓”, engin breyting sem „↔”). Þær milliverkanir sem lýst er eru ýmist byggðar á rannsóknum sem framkvæmdar voru á innihaldsefnum Descovy eða Descovy sem einstökum efnum og/eða ásamt öðrum efnum, eða þær eru hugsanlegar lyfjamilliverkanir sem kunna að koma fram við notkun Descovy.

Tafla 2: Milliverkanir milli stakra efnispáttu Descovy og annarra lyfja

| Lyf eftir virkniflokki ¹ | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentsbreyting á AUC, C_{max} , C_{min} ² | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Descovy |
|-------------------------------------|---|---|
| SÝKLALYF | | |
| Sveppalyf | | |
| Ketókónasól Itrakónasól | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Descovy. Gert er ráð fyrir að samhliða lyfjagjöf með ketókónasóli eða itrakónasóli, sem eru öflugir P-gp hemlar, auki plasmabéttni tenófóvírs alafenamíðs. | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/10 mg einu sinni á dag. |

| Lyf eftir virkniflokki ¹ | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentsbreyting á AUC, C_{max} , C_{min} ² | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Descovy |
|--|--|--|
| Flúkónasól Ísavúkónasól | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Descovy. Samhliða lyfjagjöf með flúkónasóli eða ísavúkónasóli kann að auka plasmaþéttni tenófóvírs alafenamíðs. | Descovy er skammtað í samræmi við andretróveirulyf sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.2). |
| Lyf gegn mýkóbakteríu-tegundum | | |
| Rifabútín Rifampisín Rifapentín | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Descovy. Samhliða lyfjagjöf með rifampisíni, rifabútíni og rifapentíni, sem öll eru P-gp virkjar, kann að valda lægriplasmaþéttni tenófóvírs alafenamíðs, en það getur dregið úr meðferðaráhrifum og valdið myndun þols. | Samhliða lyfjagjöf Descovy og rifabútíns, rifampisíns eða rifapentíns er ekki ráðlögð. |
| Lyf gegn lifrabólguveiru C | | |
| Ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag), emtrícítabín (200 mg einu sinni á dag)/ tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag) ³ | Ledípasvír: AUC: ↑ 79% C_{max} : ↑ 65% C_{min} : ↑ 93% Sófosbúvír: AUC: ↑ 47% C_{max} : ↑ 29% Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 66% Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{max} : ↔ | Ekki er þörf á að aðlaga skammta af ledípasvíri eða sófosbúvíri. Descovy er skammtað í samræmi við andretróveirulyf sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.2). |

| Lyf eftir virkniflokki ¹ | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalpróscentubreyting á AUC, C_{max} , C_{min} ² | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Descovy |
|--|---|--|
| Ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag), emtrícítabín (200 mg einu sinni á dag)/ tenófóvír alafenamíð (25 mg einu sinni á dag) ⁴ | <p>Ledípasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔</p> | Ekki er þörf á að aðlaga skammta af ledípasvíri eða sófosbúvíri. Descovy er skammtað í samræmi við andretróveirulyf sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.2). |
| Sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)/velpatasvír (100 mg einu sinni á dag), emtrícítabín (200 mg einu sinni á dag)/ tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag) ³ | <p>Sófosbúvír: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔</p> <p>Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58%</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60%</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%</p> | Ekki er þörf á að aðlaga skammta af sófosbúvíri, velpatasvíri eða voxílaprevíri. Descovy er skammtað í samræmi við andretróveirulyf sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.2). |

| Lýf eftir virkniflokki ¹ | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentubreyting á AUC, C_{max} , C_{min} ² | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Descovy |
|--|---|---|
| <p>Sófosbúvír/velpatasvír/ voxílaprevír (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg einu sinni á dag)^{7/} emtrícítabín (200 mg einu sinni á dag)/tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag)³</p> | <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27%</p> <p>Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔</p> <p>Voxílaprevír: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92%</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%</p> | |
| <p>Sófosbúvír/velpatasvír/ voxílaprevír (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg einu sinni á dag)^{7/} emtrícítabín (200 mg einu sinni á dag)/tenófóvír alafenamíð (25 mg einu sinni á dag)⁴</p> | <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voxílaprevír: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%</p> | <p>Ekki er þörf á að aðlaga skammta af sófosbúvíri, velpatasvíri eða voxílaprevíri. Descovy er skammtað í samræmi við andretróveirulyf sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.2).</p> |

| Lyf eftir virkniflokki ¹ | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentubreyting á AUC, C_{max} , C_{min} ² | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Descovy |
|--|---|--|
| ANDRETRÓVEIRULYF | | |
| HIV-próteasahemlar | | |
| Atazanavír/kóbísistat (300 mg/150 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (10 mg) | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↑ 75% C_{max} : ↑ 80% Atazanavír: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/10 mg einu sinni á dag. |
| Atazanavír/rítónavír (300/100 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (10 mg) | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↑ 91% C_{max} : ↑ 77% Atazanavír: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/10 mg einu sinni á dag. |
| Darúnavír/kóbísistat (800/150 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (25 mg einu sinni á dag) ⁵ | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 224% C_{max} : ↑ 216% C_{min} : ↑ 221% Darúnavír: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/10 mg einu sinni á dag. |
| Darúnavír/rítónavír (800/100 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag) | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 105% C_{max} : ↑ 142% Darúnavír: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/10 mg einu sinni á dag. |
| Lopinavír/rítónavír (800/200 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag) | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↑ 47% C_{max} : ↑ 119% Lopinavír: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/10 mg einu sinni á dag. |
| Típranavír/rítónavír | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Descovy. Típranavír/rítónavír valda P-gp örvun. Búast má við að útsetning tenófóvír alafenamíðs minnki þegar típranavír/rítónavír er notað samhliða Descovy. | Samhliða gjöf Descovy er ekki ráðlögð. |

| Lyf eftir virkniflokki ¹ | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentsbreyting á AUC, C_{max} , C_{min} ² | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Descovy |
|---|---|---|
| Aðrir próteasahemlar | Áhrif eru óþekkt. | Engar upplýsingar liggja fyrir til að hægt sé að ráðleggja varðandi skömmtun við samhliða gjöf annarra próteasahemla. |
| Önnur HIV andretróveirulyf | | |
| Dólútegravír (50 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag) ³ | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Dólútegravír: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/25 mg einu sinni á dag. |
| Rilpivírín (25 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (25 mg einu sinni á dag) | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Rilpivírín: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/25 mg einu sinni á dag. |
| Efavírenz (600 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (40 mg einu sinni á dag) ⁴ | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↓ 14% C_{max} : ↓ 22% | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/25 mg einu sinni á dag. |
| Maravíroc Nevírapín Raltegravír | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Descovy. Ekki er búist við að útsetning fyrir tenófóvír alafenamíði verði fyrir áhrifum af maravíroci, nevírapíni eða raltegravíri eða hafi áhrif á umbrots- og útskilnaðarleiðir tengdar maravíroci, nevírapíni eða raltegravíri. | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/25 mg einu sinni á dag. |
| KRAMPALYF | | |
| Oxkarbazepín Fenóbarbítal Fenýtóín | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Descovy. Samhliða lyfjagjöf með oxkarbazepíni, fenóbarbítali eða fenýtóíni, sem öll eru P-gp virkjar, kann að valda lægri plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs, en það getur dregið úr meðferðaráhrifum og valdið myndun þols. | Samhliða lyfjagjöf Descovy og oxkarbazepíns, fenóbarbítals eða fenýtóíns er ekki ráðlögð. |
| Karbamasepín (títuráð úr 100 mg í 300 mg tvisvar á dag), emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð (200 mg/25 mg einu sinni á dag) ^{5,6} | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↓ 55% C_{max} : ↓ 57% Samhliða lyfjagjöf með karbasepíni, sem er P-gp virkjar, dregur úr plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs, en það getur dregið úr meðferðaráhrifum og valdið myndun þols. | Samhliða lyfjagjöf Descovy og karbamasepíns er ekki ráðlögð. |

| Lyf eftir virkniflokki ¹ | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentsbreyting á AUC, C_{max} , C_{min} ² | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Descovy |
|---|--|--|
| GEDDEYFDARLYF | | |
| Sertralín (50 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag) ³ | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Sertralín: AUC: ↑ 9% C_{max} : ↑ 14% | Ekki er þörf á að aðlaga skammta af sertralíni. Descovy er skammtað í samræmi við andretróveirulyf sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.2). |
| JURTALYF | | |
| Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>) | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Descovy. Samhliða lyfjagjöf með jóhannesarjurt, sem er P-gp virkir, kann að draga úr plasmapéttni tenófóvír alafenamíðs, en það getur dregið úr meðferðaráhrifum og valdið myndun þols. | Samhliða lyfjagjöf Descovy og jóhannesarjurtar er ekki ráðlögð. |
| ÓNÆMISBÆLANDI LYF | | |
| Cýklósporín | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Descovy. Gert er ráð fyrir að samhliða lyfjagjöf með cýklósporíni, sem er öflugur P-gp hemill, auki plasmapéttni tenófóvírs alafenamíðs. | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/10 mg einu sinni á dag. |
| GETNAÐARVARNARLYF TIL INNTÖKU | | |
| Norgestimát (0,180/0,215/0,250 mg einu sinni á dag), etínýlestradíól (0,025 mg einu sinni á dag), emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð (200/25 mg einu sinni á dag) ⁵ | Norelgestrómin: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Etínýlestradíól: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ | Ekki er þörf á að aðlaga skammta af norgestimati/etínýlestradíóli. Descovy er skammtað í samræmi við andretróveirulyf sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.2). |
| RÓANDI LYF/SVEFNLYF | | |
| Mídazólám til inntöku (2,5 mg stakur skammtur), tenófóvír alafenamíð (25 mg einu sinni á dag) | Mídazólám: AUC: ↔ C_{max} : ↔ | Ekki er þörf á að aðlaga skammta af mídazólami. Descovy er skammtað í samræmi við andretróveirulyf sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.2). |
| Mídazólám gefið í bláæð (1 mg stakur skammtur), tenófóvír alafenamíð (25 mg einu sinni á dag) | Mídazólám: AUC: ↔ C_{max} : ↔ | |

¹ Þegar skammtastærðir eru tilteknar, er um að ræða skammtastærðir sem notaðar voru í klínískum lyfjarannsóknunum á lyfjamilliverkunum.

² Þegar gögn liggja fyrir úr rannsóknum á lyfjamilliverkunum.

³ Rannsókn framkvæmd með elvitegravíri/kóbisistati/emtrícítabíni/tenófóvír alafenamíði sem samsettri töflu með föstum skammti.

⁴ Rannsókn framkvæmd með emtrícítabíni/rilpivíríni/tenófóvír alafenamíði sem samsettri töflu með föstum skammti.

⁵ Rannsókn framkvæmd með Descovy.

⁶ Emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð var tekið með mat í þessari rannsókn.

⁷ Rannsókn framkvæmd með voxilaprevíri 100 mg til viðbótar til að ná fram þeirri útsetningu fyrir voxilaprevíri sem gert er ráð fyrir hjá sjúklingum með HCV-sýkingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi rannsóknir með góðum samanburði hafa verið framkvæmdar með Descovy eða efnisþáttum þess á meðgöngu. Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun tenófóvír alafenamíðs á meðgöngu. Umtalsverðar upplýsingar liggja hins vegar fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) og þær benda til þess að emtrícítabín valdi hvorki vansköpun né eiturveknum á fóstur/nýbura.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa emtrícítabíns á frjósemi, meðgöngu, þroska fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Rannsóknir á tenófóvír alafenamíði hafa ekki sýnt nein merki um skaðleg áhrif á frjósemi, meðgöngu eða þroska fósturs (sjá kafla 5.3).

Descovy skal aðeins nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort tenófóvír alafenamíð skilst út í brjóstamjólk. Emtrícítabín skilst út í brjóstamjólk. Í dýrarannsóknum hefur komið í ljós að tenófóvír skilst út í mjólk.

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif emtrícítabíns og tenófóvírs á börn sem eru á brjósti. Þar af leiðandi eiga konur með barn á brjósti ekki að nota Descovy.

Til að koma í veg fyrir að HIV-smit berist til barnsins er mælt með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi frjósemi við notkun Descovy hjá mönnum. Í dýrarannsóknum varð ekki vart við nein áhrif emtrícítabíns eða tenófóvír alafenamíðs á mökun eða frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Descovy getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að greint hefur verið frá tilvikum um sundl meðan á meðferð með Descovy stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Mat á aukaverkunum er byggt á öryggisupplýsingum úr öllum 2. stigs og 3. stigs rannsóknum þar sem HIV-1 sýktir sjúklingar fengu lyf sem innihéldu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð og úr gögnum sem byggjast á reynslu eftir að lyfið kom á markað. Í klínískum lyfjarannsóknum á fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, sem fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð með elvitegravíri og kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti með elvitegravíri 150 mg/kóbísistati 150 mg/emtrícítabíni 200 mg/tenófóvír alafenamíði (sem fúmarati) 10 mg (E/C/F/TAF) í 144 vikur, reyndust þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um vera niðurgangur (7%), ógleði (11%) og höfuðverkur (6%).

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Aukaverkanirnar í töflu 3 eru skráðar eftir líffærakerfum og tíðni. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tafla 3: Tafla yfir aukaverkanir¹

| Tíðni | Aukaverkun |
|--|--|
| <i>Blóð og eitlar</i> | |
| Sjaldgæfar: | blóðleysi ² |
| <i>Geðræn vandamál</i> | |
| Algengar: | afbrigðilegir draumar |
| <i>Taugakerfi</i> | |
| Algengar: | höfuðverkur, sundl |
| <i>Meltingarfæri</i> | |
| Mjög algengar: | ógleði |
| Algengar: | niðurgangur, uppköst, kviðverkir, vindgangur |
| Sjaldgæfar: | meltingarónot |
| <i>Húð og undirhúð</i> | |
| Algengar: | útbrot |
| Sjaldgæfar: | ofsabjúgur ^{3, 4} , kláði, ofsakláði ⁴ |
| <i>Stoðkerfi og bandvefur</i> | |
| Sjaldgæfar: | liðverkir |
| <i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i> | |
| Algengar: | þreyta |

¹ Að undanskildum ofsabjúg, blóðleysi og ofsakláða (sjá neðanmálgreinar 2, 3 og 4), varð vart við allar aukaverkanir í klínískum lyfjarannsóknum á lyfjum sem innihalda F/TAF. Tíðnin var fengin úr 3. stigs klínískum lyfjarannsóknum á E/C/F/TAF hjá 866 fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, á 144 vikna meðferðartímabili (GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111).

² Ekki varð vart við þessa aukaverkun í klínísku lyfjarannsóknunum á lyfjum sem innihalda F/TAF en hún kom fram í klínískum lyfjarannsóknum eða samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu með emtrícítabíni við notkun ásamt öðrum andretróveirulyfjum.

³ Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar lyfja sem innihalda emtrícítabín.

⁴ Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar lyfja sem innihalda tenófóvír alafenamíð.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsonæmisraskanir (svo sem Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu), þó er tíminn, sem tilkynnt hefur verið um fram að því að vart verður við sjúkdóm, breytilegri og slík tilvik geta átt sér stað mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Beindrep

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun CART í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Breytingar á blóðfitumælingum

Í rannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður varð vart við aukningu frá grunnildi hjá meðferðarhópnum sem fengu tenófóvír alafenamíð fúmarat og tenófóvír tvisóproxíl fúmarat, hvað varðar fastandi fitugildi heildarkólesteról, beint lágbéttunifituprótein (LDL, *low-density lipoprotein*), háþéttunifituprótein (HDL, *high-density lipoprotein*) og þríglýseríð í viku 144.

Miðgildisaukning á þessum breytum frá grunnildi var meiri í hópnum sem fékk E/C/F/TAF en hjá hópnum sem fékk elvitegravír 150 mg/kóbisistat 150 mg/emtrícítabín 200 mg/ tenófóvír tvisóproxíl (sem fúmarat) 245 mg (E/C/F/TDF) í viku 144 ($p < 0,001$ hvað varðar mun á meðferðarhópum varðandi fastandi heildarkólesteról, beint LDL og HDL kólesteról og þríglýseríð). Miðgildisbreyting (Q1, Q3) frá grunnildi hvað varðar heildarkólesteról miðað við hlutfall HDL kólesteróls í viku 144

var 0,2 (-0,3; 0,7) í hópnum sem fékk E/C/F/TAF og 0,1 (-0,4; 0,6) í hópnum sem fékk E/C/F/TDF ($p = 0,006$ hvað varðar mun á meðferðarhópum).

Í rannsókn hjá veirufræðilega bældum sjúklingum sem skiptu úr emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíl fúmarati yfir í Descovy ásamt því að halda áfram töku þriðja andretróveirulyfsins (rannsókn GS-US-311-1089), varð vart við aukningu frá grunnildi hvað varðar fastandi fitugildin heildarkólesteról, beint lágbéttnituprótein og þríglýseríð í Descovy arminum samanborið við litlar breytingar í emtrícítabín/tenófóvír díspoxíl fúmarat arminum ($p \leq 0,009$ fyrir mismun milli hópa hvað varðar breytingar frá grunnildi). Lítil breyting frá grunnildi kom fram hvað varðar miðgildi fastandi gildis fyrir HDL kólesteról og glúkósa eða hvað varðar fastandi heildarkólesteról og HDL kólesteról í báðum meðferðarörmunum í viku 96. Engin af þessum breytingum var talin hafa klíníska þýðingu.

Í rannsókn hjá veirufræðilega bældum fullorðnum sjúklingum sem skiptu úr abacavíri/lamivúdíni yfir í Descovy ásamt því að halda áfram töku þriðja andretróveirulyfsins (rannsókn GS-US-311-1717) komu fram lágmarksbreytingar á fitugildum.

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á andretróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Börn

Öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs var metið í 48 vikur í opinni klínískri lyfjarannsókn (GS-US-292-0106) þar sem HIV-1 sýkt börn á aldrinum 12 til < 18 ára, sem höfðu ekki fengið meðferð áður, fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti. Öryggissnið hjá 50 sjúklingum sem fengu meðferð með emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíði sem gefið var samhliða elvitegravíri og kóbísistati var svipað og hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1).

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs var metið í 144 vikur í opinni, klínískri lyfjarannsókn (GS-US-292-0112), þar sem 248 HIV-1 sýktir sjúklingar, sem höfðu annaðhvort ekki fengið meðferð áður ($n = 6$) eða voru veirufræðilega bældir ($n = 242$) með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasíunarhraði með Cockcroft Gault aðferð [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/mín.) fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti. Öryggissnið hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi var svipað og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.1).

Öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs var metið í 48 vikur í eins arms, opinni, klínískri lyfjarannsókn (GS-US-292-1825) þar sem 55 veirufræðilega bældir sjúklingar með HIV-1 sýkingu og nýrnasjúkdóm á lokastigi (eGFR_{CG} < 15 ml/mín.) sem voru í langvarandi blóðskilun fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti. Engin ný öryggisvandamál komu fram hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í langvarandi blóðskilun og fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar sem eru samhliða sýktir af HIV og HBV

Öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsettri töflu (elvitegravír/kóbísistat/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð [E/C/F/TAF]) með föstum skammti var metið hjá 72 sjúklingum sem voru samhliða sýktir af HIV/HBV og í meðferð við HIV í opinni klínískri lyfjarannsókn (GS-US-292-1249), til og með viku 48, þar sem sjúklingar skiptu úr annarri meðferðaráætlun með andretróveirulyfi (sem innihélt tenófóvír tvísóproxíl fúmarat [TDF] hjá 69 af 72 sjúklingum) yfir í E/C/F/TAF. Byggt á þessum takmörkuðu upplýsingum var öryggissnið emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs samhliða elvitegravíri og kóbísistati í samsettri töflu með

föstum skammti hjá sjúklingum sem voru samhliða sýktir af HIV/HBV svipað og hjá sjúklingum sem aðeins voru sýktir af HIV-1 (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Við ofskömmun skal fylgjast náið með sjúklingi um merki eitrunar (sjá kafla 4.8). Meðferð við ofskömmun Descovy felur í sér almennar stuðningsaðgerðir svo sem eftirlit með lífsmörkum auk athugunar á klínísku ástandi sjúklings.

Hægt er að fjarlægja emtrícítabín með blóðskilun sem fjarlægir u.þ.b. 30% af skammti emtrícítabíns með 3 klst. skilun sem hefst innan 1,5 klst. eftir inntöku emtrícítabíns. Tenófóvír er fjarlægt á árangursríkan hátt með blóðskilun með skilunarstuðli sem nemur u.þ.b. 54%. Ekki er vitað hvort unnt er að fjarlægja emtrícítabín eða tenófóvír með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til almennrar notkunar; veirulyf til meðferðar á HIV-sýkingum, blöndur. ATC-flokkur: J05AR17.

Verkunarháttur

Emtrícítabín er núkleósíðbakritahemill (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) og núkleósíðhliðstæða 2'-deoxýcýtidíns. Emtrícítabín fosfórást fyrir tilstilli frumuensíma í emtrícítabín þrífosfat. Emtrícítabín þrífosfat hamlar eftirmyndun HIV með innleiðingu inn í deoxý-ribósakjarnsýru (DNA) í veiru fyrir tilstilli HIV bakrita (RT) og stöðvar þannig lengingu DNA keðjunnar. Emtrícítabín er virkt gegn HIV-1, HIV-2 og HBV.

Tenófóvír alafenamíð er núkleótíðbakritahemill (NtRTI, *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*) og fosfónamídat forlyf tenófóvírs (2'-deoxýadenósín mónófosfat hliðstæða). Tenófóvír alafenamíð berst inn í frumur og vegna aukins stöðugleika í umfrymi og virkjun innan frumna fyrir tilstilli vatnsrofs af völdum catepsíns A er tenófóvír alafenamíð virkara en tenófóvír dísóproxíl fúmarat við mettun tenófóvírs í einkjarna blóðfrumum (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) eða öðrum HIV markfrumum eins og eitilfrumum og átfrumum. Innanfrumu tenófóvír er síðan fosfórýlerað yfir í lyfjafræðilega virka umbrotsefnið tenófóvír tvífosfat. Tenófóvír tvífosfat hamlar eftirmyndun HIV með innlimun í veiru DNA fyrir tilstilli HIV bakrita og stöðvar þannig lengingu DNA keðjunnar.

Tenófóvír er virkt gegn HIV-1, HIV-2 og HBV.

Virgni gegn veirum *in vitro*

Emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð sýndu samverkandi virgni gegn veirum í frumuræktun. Engin mótverkun (antagonism) kom fram gegn emtrícítabíni eða tenófóvír alafenamíði þegar þau voru notuð samhliða öðrum andretróveirulyfjum.

Áhrif emtrícítabíns gegn veirum voru metin gegn HIV-1 rannsóknarstofustofnum og við klínískar aðstæður í frumulínum eitilkímfrumna (lymphoblastoid cell lines), MAGI-CCR5 frumulínu og einkjarna blóðfrumum. Gildi 50% hrifstyrks (EC₅₀) emtrícítabíns voru á bilinu 0,0013 til 0,64 µM.

Emtrícítabín sýndi áhrif gegn veirum í frumurækt gagnvart HIV-1 greinum A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀ gildi voru á bilinu 0,007 til 0,075 µM) og stofnsértæka virkni gegn HIV-2 (EC₅₀ gildi voru á bilinu 0,007 til 1,5 µM.)

Áhrif tenófóvír alafenamíðs gegn veirum voru metin gegn HIV-1 rannsóknarstofustofnum af undirgerð B og við klínískar aðstæður í frumulínum eitilkímfrumna, einkjarna blóðfrumum, einkyrningum/átfrumum og CD4⁺-T eítílfrumum. EC₅₀ gildi tenófóvír alafenamíðs voru á bilinu 2,0 til 14,7 nM. Tenófóvír alafenamíð sýndi áhrif gegn veirum í frumurækt gagnvart öllum HIV-1 flokkum (M, N og O), m.a. undirgerðum A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀ gildi voru á bilinu 0,10 til 12,0 nM) og sýndi virkni gegn HIV-2 (EC₅₀ gildi voru á bilinu 0,91 til 2,63 nM).

Ónæmi

In vitro

Minnkað næmi fyrir emtrícítabíni tengist M184V/I stökkbreytingum í HIV-1 bakritum.

HIV-1 stofnar með minnkað næmi fyrir tenófóvíri alafenamíði tjá K65R stökkbreytingu í HIV-1 bakritum; auk þess hefur tímabundið orðið vart við K70E stökkbreytingu í HIV-1 bakritum.

Hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður

Í safngreiningu hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð gegn retróveirum áður og fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð (10 mg) sem gefin voru samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti í 3. stigs rannsóknum GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111, var framkvæmd arfgerðargreining á HIV-1 stofnum úr öllum sjúklingum með HIV-1 RNA ≥ 400 eintök/ml við staðfestan veirufraðilegan meðferðarrest í viku 144 eða þegar hætt var snemma að taka rannsóknarlyfið. Út viku 144 varð vart við eina eða fleiri stökkbreytingu sem tengdust frumkomnu ónæmi gegn emtrícítabíni, tenófóvíri alafenamíði eða elvitegravíri í HIV-1 stofnum úr 12 af 22 sjúklingum með metanlegar arfgerðarupplýsingar í pöruðum gögnum um grunnildi og einangraða stofna þar sem meðferð með E/C/F/TAF hafði ekki dugað (12 af 866 sjúklingum [1,4%]) samanborið við 12 af 20 einangruðum stofnum þar sem meðferð hafði ekki dugað hjá sjúklingum með metanlegar arfgerðarupplýsingar í hópnum sem fékk E/C/F/TDF (12 af 867 sjúklingum [1,4%]). Í E/C/F/TAF hópnum, voru þær stökkbreytingar sem fram komu M184V/I (n = 11) og K65R/N (n = 2) í bakritum og T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) og N155H (n = 2) í integrasa. Af þeim HIV-1 stofnum úr 12 sjúklingum sem mynduðu ónæmi í E/C/F/TDF hópnum, voru þær stökkbreytingar sem fram komu M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) og L210W (n = 1) í bakritum og E92/Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) og N155H/S (n = 3) í integrasa. Flestir HIV-1 stofnar úr sjúklingum í báðum meðferðarhópnum sem mynduðu ónæmisstökkbreytingar gegn elvitegravíri í integrasa mynduðu einnig ónæmi gegn emtrícítabíni í bakritum.

Hjá sjúklingum með HIV sem eru samhliða sýktir af HBV

Í klínískri lyfjarannsókn á veirufraðilega bældum HIV sjúklingum samhliða sýktir af langvinnri lifrabólgu B, sem fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð, gefið ásamt elvitegravíri og kóbísistati í samsettri töflu með föstum skammti (E/C/F/TAF) í 48 vikur (GS-US-292-1249, n = 72), uppfylltu 2 sjúklingar skilyrði fyrir ónæmisgreiningu. Engin skiptihvörf amínósýru sem tengdust ónæmi fyrir neinu innihaldsefna E/C/F/TAF greindust hjá HIV-1 eða HBV frá þessum tveimur sjúklingum.

Krossónæmi hjá sjúklingum sem eru sýktir af HIV-1, hafa ekki fengið meðferð áður eða eru veirufraðilega bældir

Veirur með M184V/I skiptihvarfið sem voru ónæmar fyrir emtrícítabíni höfðu krossónæmi fyrir lamívúdíni, en viðhéldu næmi sínu fyrir dídánósíni, stavúdíni, tenófóvíri og zídóvúdíni.

K65R og K70E stökkbreytingarnar valda skertu næmi fyrir abacavíri, dídánósíni, lamívúdíni, emtrícítabíni og tenófóvíri, en viðhéldu næmi sínu fyrir zídóvúdíni.

HIV-1 með fjölnúkleósaónæmi og tvöfalda innsetningu T69S stökkbreytingar eða með Q151M stökkbreytingaflóka, þ.m.t. K65R, sýndi skert næmi fyrir tenófóvír alafenamíði.

Klínískar upplýsingar

Engar rannsóknir á verkun og öryggi hafa verið gerðar hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður með Descovy.

Klínísk verkun Descovy var staðfest í rannsóknum á emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíði þegar það var gefið samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem tafla í fastri samsetningu með E/C/F/TAF.

HIV-1 sýktir sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Í rannsóknum GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1 annaðhvort til að fá emtrícítabín 200 mg og tenófóvír alafenamíð 10 mg (n = 866) einu sinni á dag eða emtrícítabín 200 mg + tenófóvír tvísóproxíl (sem fúmarat) 245 mg (n = 867) einu sinni á dag, hvort tveggja gefið með elvitegravíri 150 mg + kóbísistati 150 mg sem samsett tafla með föstum skammti. Meðalgildi aldurs var 36 ár (bil: 18-76), 85% voru karlkyns, 57% voru hvítir, 25% voru svartir og 10% voru Asíubúar. Nítján prósent sjúklinga voru skráðir af spænskum/suður-amerískum uppruna. Meðalgildi HIV-1 RNA í blóðvökva við grunnildi var 4,5 log₁₀ eintök/ml (bil: 1,3-7,0) og 23% var með veirumagn við grunnildi sem nam > 100.000 eintök/ml. Meðalgildi CD4+ frumutalningar við grunnildi var 427 frumur/mm³ (bil: 0-1.360) og 13% voru með CD4+ frumutalningu < 200 frumur/mm³.

E/C/F/TAF sýndi tölfræðilega yfirburði við að ná HIV-1 RNA < 50 eintök/ml þegar það var borið saman við E/C/F/TDF í viku 144. Hlutfallslegur munur var 4,2% (95% CI: 0,6% til 7,8%). Samansafnaðar niðurstöður meðferðar í vikum 48 og 144 koma fram í töflu 4.

Tafla 4: Samansafnaðar veirufræðilegar niðurstöður rannsókna GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 í vikum 48 og 144^{a,b}

| | Vika 48 | | Vika 144 | |
|---|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|------------------------|
| | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDF ^e (n = 867) | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDF (n = 867) |
| HIV-1 RNA < 50 eintök/ml | 92% | 90% | 84% | 80% |
| Meðferðarmunur | 2,0% (95% CI: -0,7% til 4,7%) | | 4,2% (95% CI: 0,6% til 7,8%) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml^c | 4% | 4% | 5% | 4% |
| Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48 eða 144 | 4% | 6% | 11% | 16% |
| Hætt að nota rannsóknarlyf vegna aukaverkunar eða dauða ^d | 1% | 2% | 1% | 3% |
| Hætt að nota rannsóknarlyf af öðrum ástæðum og síðasta fyrirbyggjandi HIV-1 RNA < 50 eintök/ml ^c | 2% | 4% | 9% | 11% |
| Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en rannsóknarlyfið notað | 1% | < 1% | 1% | 1% |
| Hlutfall (%) sjúklinga með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir undirflokki | | | | |
| Aldur | | | | |
| < 50 ár | 716/777 (92%) | 680/753 (90%) | 647/777 (83%) | 602/753 (80%) |
| ≥ 50 ár | 84/89 (94%) | 104/114 (91%) | 82/89 (92%) | 92/114 (81%) |
| Kyn | | | | |
| Karlkyns | 674/733 (92%) | 673/740 (91%) | 616/733 (84%) | 603/740 (81%) |
| Kvenkyns | 126/133 (95%) | 111/127 (87%) | 113/133 (85%) | 91/127 (72%) |
| Kynþáttur | | | | |
| Svartir | 197/223 (88%) | 177/213 (83%) | 168/223 (75%) | 152/213 (71%) |
| Aðrir en svartir | 603/643 (94%) | 607/654 (93%) | 561/643 (87%) | 542/654 (83%) |
| Veirumagn við grunnildi | | | | |
| ≤ 100.000 eintök/ml | 629/670 (94%) | 610/672 (91%) | 567/670 (85%) | 537/672 (80%) |
| > 100.000 eintök/ml | 171/196 (87%) | 174/195 (89%) | 162/196 (83%) | 157/195 (81%) |
| CD4+ frumutalning við grunnildi | | | | |
| < 200 frumur/mm ³ | 96/112 (86%) | 104/117 (89%) | 93/112 (83%) | 94/117 (80%) |
| ≥ 200 frumur/mm ³ | 703/753 (93%) | 680/750 (91%) | 635/753 (84%) | 600/750 (80%) |

| | Vika 48 | | Vika 144 | |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|------------------------|
| | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDF ^e (n = 867) | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDF (n = 867) |
| HIV-1 RNA < 20 eintök/ml | 84,4% | 84,0% | 81,1% | 75,8% |
| Meðferðarmunur | 0,4% (95% CI: -3,0% til 3,8%) | | 5,4% (95% CI: 1,5% til 9,2%) | |

E/C/F/TAF = elvitegravír/kóbísístat/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

E/C/F/TDF = elvitegravír/kóbísístat/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat

- a Tímabilið vika 48 er frá degi 294 til 377 (að þeim meðtöldum). Tímabilið vika 144 er frá degi 966 til 1049 (að þeim meðtöldum).
- b Í báðum rannsóknunum var sjúklingum skipt eftir HIV-1 RNA við grunnildi (≤ 100.000 eintök/ml, > 100.000 eintök/ml til ≤ 400.000 eintök/ml eða > 400.000 eintök/ml), eftir CD4+ frumutalningu (< 50 frumur/ μ l, 50-199 frumur/ μ l eða ≥ 200 frumur/ μ l) og eftir svæði (BNA eða utan BNA).
- c Að meðtöldum sjúklingum með ≥ 50 eintök/ml í viku 48 eða 144; sjúklinga sem hættu meðferð snemma vegna lítillar eða engrar verkunar; sjúklinga sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða engrar verkunar og sem voru með veirugildi ≥ 50 eintök/ml þegar meðferð var hætt.
- d Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð vegna aukaverkunar eða dauða á hvaða tímabili sem er frá degi 1 og út tímabilið ef engar veirufræðilegar upplýsingar lágu fyrir um meðferð á þessu tiltekna tímabili.
- e Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða engrar verkunar, t.d.drógu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni, o.s.frv.

Meðalaukning CD4+ frumutalningar frá grunnildi var 230 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem fengu E/C/F/TAF og 211 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem fengu E/C/F/TDF ($p = 0,024$) í viku 48 og 326 frumur/mm³ hjá sjúklingum meðhöndluðum með E/C/F/TAF og 305 frumur/mm³ hjá sjúklingum meðhöndluðum með E/C/F/TDF ($p = 0,06$) í viku 144.

Klínísk verkun Descovy hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður var einnig fengin úr rannsókn sem gerð var með emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíði (10 mg) sem voru gefin samhliða darúnáviri (800 mg) og kóbísístatí sem samsett tafla með föstum skammti (D/C/F/TAF). Í rannsókn GS-US-299-0102 var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá annaðhvort samsetningu með föstum skammti af D/C/F/TAF einu sinni á dag ($n = 103$) eða darúnáviri og kóbísístat og emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat einu sinni á dag ($n = 50$). Hlutföll sjúklinga með HIV-1 RNA í blóðvökva < 50 eintök/ml og < 20 eintök/ml koma fram í töflu 5.

Tafla 5: Veirufræðilegar niðurstöður rannsóknar GS-US-299-0102 í viku 24 og 48^a

| | Vika 24 | | Vika 48 | |
|---|----------------------------------|--|----------------------------------|--|
| | D/C/F/TAF (n = 103) | Darúnáviri, kóbísístat og emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat (n = 50) | D/C/F/TAF (n = 103) | Darúnáviri, kóbísístat og emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat (n = 50) |
| HIV-1 RNA < 50 eintök/ml | 75% | 74% | 77% | 84% |
| Meðferðarmunur | 3,3% (95% CI: -11,4% til 18,1%) | | -6,2% (95% CI: -19,9% til 7,4%) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml^b | 20% | 24% | 16% | 12% |
| Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48 | 5% | 2% | 8% | 4% |
| Hætt að nota rannsóknarlyf vegna aukaverkunar eða dauða ^c | 1% | 0 | 1% | 2% |
| Hætt að nota rannsóknarlyf af öðrum ástæðum og síðasta fyrirliggjandi HIV-1 RNA < 50 eintök/ml ^d | 4% | 2% | 7% | 2% |
| Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en rannsóknarlyfið notað | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HIV-1 RNA < 20 eintök/ml | 55% | 62% | 63% | 76% |
| Meðferðarmunur | -3,5% (95% CI: -19,8% til 12,7%) | | -10,7% (95% CI: -26,3% til 4,8%) | |

D/C/F/TAF = darúnáviri/kóbísístat/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

- a Tímabilið vika 48 er frá degi 294 til 377 (að þeim meðtöldum).

- b Að meðtöldum sjúklingum með ≥ 50 eintök/ml í viku 48; sjúklingum sem hættu meðferð snemma vegna lítillar eða engrar verkunar; sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða engrar verkunar og sem voru með veirugildi ≥ 50 eintök/ml þegar meðferð var hætt.
- c Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð vegna aukaverkunar eða dauða á hvaða tímapunkti sem er frá degi 1 og út tímabilið ef engar veirufræðilegar upplýsingar lágu fyrir um meðferð á þessu tiltekna tímabili.
- d Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða engrar verkunar, t.d. drögu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni, o.s.frv.

HIV-1 sýktir, veirufræðilega bældir sjúklingar

Í rannsókn GS-US-311-1089 voru verkun og öryggi í tengslum við það að skipta úr emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíl fúmarati yfir í Descovy ásamt því að halda áfram töku þriðja andretroveirulyfsins metin í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn á veirufræðilega bældum fullorðnum einstaklingum sem voru sýktir af HIV-1 ($n = 663$). Sjúklingar verða að hafa hlotið stöðuga hömlun (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) með samanburðarmeðferð í a.m.k. 6 mánuði og verið með HIV-1 án ónæmisstökkbreytinga í tengslum við efnisþætti emtrícítabíns eða tenófóvír alafenamíðs áður en þátttaka hófst í rannsókninni. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 annaðhvort til að skipta yfir í Descovy ($n = 333$), eða halda áfram meðferðaráætluninni við grunnildi með emtrícítabíni/tenófóvír dísóproxíl fúmarati ($n = 330$). Sjúklingum var skipt samkvæmt flokki þriðja lyfsins eftir fyrri meðferðaráætlun. Við grunnildi fengu 46% sjúklinga emtrícítabín/tenófóvír dísóproxíl fúmarat samhliða örvuðum próteasahemli og 54% sjúklinga fengu emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat samhliða óörvuðu þriðja lyfi.

Niðurstöður meðferðar úr rannsókn GS-US-311-1089 á 48 og 96 vikna tímabili koma fram í töflu 6.

Tafla 6: Veirufræðilegar niðurstöður úr rannsókn GS-US-311-1089 í vikum 48^a og 96^b

| | Vika 48 | | Vika 96 | |
|---|---|--|---|--|
| | Meðferðaráætlun með Descovy ($n = 333$) | Meðferðaráætlun með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíl fúmarati ($n = 330$) | Meðferðaráætlun með Descovy ($n = 333$) | Meðferðaráætlun með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíl fúmarati ($n = 330$) |
| HIV-1 RNA < 50 eintök/ml | 94% | 93% | 89% | 89% |
| Meðferðarmunur | 1,3% (95% CI: -2,5% til 5,1%) | | -0,5% (95% CI: -5,3% til 4,4%) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml^c | $< 1\%$ | 2% | 2% | 1% |
| Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48 eða 96 | 5% | 5% | 9% | 10% |
| Hætt að nota rannsóknarlyf vegna aukaverkunar eða dauða ^d | 2% | 1% | 2% | 2% |
| Hætt að nota rannsóknarlyf af öðrum ástæðum og síðasta fyrirliggjandi HIV-1 RNA < 50 eintök/ml ^c | 3% | 5% | 7% | 9% |
| Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en rannsóknarlyfið notað | $< 1\%$ | 0 | 0 | $< 1\%$ |
| Hlutfall (%) sjúklinga með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir fyrri meðferðaráætlun | | | | |
| Örvaðir PI | 142/155 (92%) | 140/151 (93%) | 133/155 (86%) | 133/151 (88%) |
| Önnur þriðju lyf | 172/178 (97%) | 167/179 (93%) | 162/178 (91%) | 161/179 (90%) |

PI = próteasahemill

- a Tímabilið vika 48 er frá degi 294 til 377 (að þeim meðtöldum).
- b Tímabilið vika 96 er frá degi 630 til 713 (að þeim meðtöldum).
- c Að meðtöldum sjúklingum með ≥ 50 eintök/ml í viku 48 eða viku 96; sjúklingum sem hættu meðferð snemma vegna lítillar eða enngar verkunar; sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða enngar verkunar og sem voru með veirugildi ≥ 50 eintök/ml þegar meðferð var hætt.
- d Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð vegna aukaverkunar eða dauða á hvaða tímapunkti sem er frá degi 1 og út tímabilið ef engar veirufræðilegar upplýsingar lágu fyrir um meðferð á þessu tiltekna tímabili.
- e Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða enngar verkunar, t.d.drógu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni o.s.frv.

Í rannsókn GS-US-311-1717 var sjúklingum, sem höfðu viðhaldið veirufræðilegri bælingu (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í a.m.k. 6 mánuði á meðferðaráætlun sem innihélt abacavír/lamivúdín, slembiraðað í hlutfallinu 1:1 annaðhvort til að skipta yfir í Descovy við upphaf rannsóknarinnar (N = 280), ásamt því að halda áfram töku þriðja lyfsins, eða halda áfram sömu meðferðaráætlun með abacavíri/lamivúdíni (N = 276) við upphaf rannsóknar.

Sjúklingum var skipt samkvæmt flokki þriðja lyfsins í fyrri meðferðaráætlun. Við upphaf rannsóknar fengu 30% sjúklinga abacavír/lamivúdín samhliða örвуðum próteasahemli og 70% sjúklinga fengu abacavír/lamivúdín samhliða óörвуðu þriðja lyfi. Veirufræðilegur árangur í viku 48 var: meðferðaráætlun með Descovy: 89,7% (227 af 253 einstaklingum); meðferðaráætlun með abacavíri/lamivúdíni: 92,7% (230 af 248 einstaklingum). Í viku 48 reyndist meðferðaráætlun þar sem skipt var yfir í meðferð með Descovy ekki síðri meðferðaráætluninni með abacavíri/lamivúdíni sem var haldið áfram frá upphafi til að viðhalda HIV-1 RNA < 50 eintökum/ml.

HIV-1 sýktir sjúklingar með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi

Í rannsókn GS-US-292-0112 voru verkun og öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs metin í opinni klínískri lyfjarannsókn þar sem 242 HIV-1 sýktir sjúklingar með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi (eGFR_{CG}: 30-69 ml/mín.) skiptu yfir í emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð (10 mg) sem gefið var samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti. Sjúklingar voru veirufræðilega bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í a.m.k. 6 mánuði áður en skipt var yfir.

Meðalgildi aldurs var 58 ár (bil: 24-82) og 63 sjúklingar (26%) voru ≥ 65 ára. Sjötíu og níu prósent voru karlkyns, 63% voru hvítir, 18% voru svartir og 14% voru Asiúbúar. Þrettán prósent sjúklinga voru skráðir af spænskum/suður-amerískum uppruna. Við grunnildi var miðgildi eGFR 56 ml/mín og 33% sjúklinga var með eGFR frá 30 til 49 ml/mín. Meðalgildi CD4+ frumutalningar við grunnildi var 664 frumur/mm³ (bil: 126-1.813).

Í viku 144 viðhéldu 83,1% (197/237 sjúklingar) HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir að skipt var yfir í emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð sem gefið var með elvitegravíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti.

Í rannsókn GS-US-292-1825 voru verkun og öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs, sem gefið var samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti, metin í eins arms, opinni, klínískri lyfjarannsókn hjá 55 HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (eGFR_{CG} < 15 ml/mín.) sem höfðu verið í langvarandi blóðskilun í a.m.k. 6 mánuði áður en skipt var yfir í emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð sem gefið var með elvitegravíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti. Sjúklingar voru veirufræðilega bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í a.m.k. 6 mánuði áður en skipt var yfir.

Meðalaldur var 48 ára (bil 23-64). Sjötíu og sex prósent voru karlkyns, 82% voru svartir og 18% voru hvítir. Fimmtán prósent sjúklinga voru skráðir af spænskum/suður-amerískum uppruna. Meðalfjöldi CD4+ frumutalningar við grunnildi var 545 frumur/mm³ (bil 205-1473). Í viku 48 viðhéldu 81,8% (45/55 sjúklingar) HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir að skipt var yfir í emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð sem gefið var með elvitegravíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti. Engar klínískt marktækar breytingar komu fram í rannsóknum á fastandi fitugildum hjá sjúklingum sem skiptu yfir.

Sjúklingar sem eru samhliða sýktir af HIV og HBV

Í opinni rannsókn GS-US-292-1249 voru verkun og öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs, gefið með elvitegravíri og kóbísistati í samsettri töflu með föstum skammti (E/C/F/TAF) metin hjá fullorðnum sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV-1 og langvinnri lifrabólgu B. Sextíu og níu af sjúklingunum 72 fengu áður andretróveirulyf sem inniheldur TDF. Í upphafi meðferðar með E/C/F/TAF höfðu sjúklingarnir 72 verið HIV-bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í minnst 6 mánuði með eða án bælingar HBV DNA og höfðu tempraða lifrarstarfsemi. Meðalaldur var 50 ára (bil 28-67), 92% sjúklinga voru karlkyns, 69% voru hvítir, 18% voru svartir og 10% voru asískir. Meðalgildi CD4+ frumutalningar við grunnildi var 636 frumur/mm³ (bil 263-1498). Áttatíu og sex prósent sjúklinga (62/72) voru HBV bældir (HBV DNA < 29 a.e./ml) og 42% (30/72) voru HBeAg jákvæðir við grunnildi.

Af þeim sjúklingum sem voru HBeAg jákvæðir við grunnildi, náði 1/30 (3,3%) mótetnavendingu og mældist and-HBe í viku 48. Af þeim sjúklingum sem voru HBsAg jákvæðir við grunnildi, náðu 3/70 (4,3%) mótetnavendingu og mældist and-HBs í viku 48.

Í viku 48 viðhéldu 92% sjúklinga (66/72) HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir að hafa skipt yfir í emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð, gefið ásamt elvitegravíri og kóbísistati í samsettri töflu með föstum skammti. Meðalbreyting CD4+ frumutalningar frá grunnildi í viku 48 var -2 frumur/mm³. Nítíu og tvö prósent (66/72 sjúklingum) höfðu HBV DNA < 29 a.e./ml með því að nota greininguna vantar gögn = meðferðarrestur í viku 48. Af þeim 62 sjúklingum sem voru HBV bældir við grunnildi voru 59 áfram bældir og hjá 3 vantaði gögn. Af þeim 10 sjúklingum sem voru ekki HBV bældir við grunnildi (HBV DNA ≥ 29 a.e./ml), urðu 7 bældir, 2 voru áfram greinanlegir og hjá 1 vantaði gögn.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun E/C/F/TAF hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HIV/HBV sem ekki hafa áður fengið meðferð.

Breytingar á mælingum á beinþéttni

Í rannsóknnum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður var emtrícítabín+tenófóvír alafenamíð, sem gefið var samhliða elvitegravíri+kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti sett í samhengi við minniháttar minnkun á beinþéttni (BMD) samanborið við E/C/F/TDF eftir 144 vikur, samkvæmt tvíorkudofnunarmælingu (DXA) á mjöðmum (meðalbreyting: -0,8% samanborið við -3,4%, p < 0,001) og lendarhrygg (meðalbreyting: -0,9% samanborið við -3,0%, p < 0,001). Í annarri rannsókn var emtrícítabín+tenófóvír alafenamíð gefið samhliða darunavíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti einnig sett í samhengi við minniháttar minnkun á BMD (samkvæmt DXA-mælingu á mjöðmum og lendarhrygg) eftir 48 vikur samanborið við darunavír, kóbísistat, emtrícítabín og tenófóvír dísóproxíl fúmarat.

Í rannsókn hjá veirufræðilega bældum fullorðnum sjúklingum varð vart við framför hvað varðar BMD á 96 vikum eftir að skipt var yfir í meðferðaráætlun með Descovy úr meðferðaráætlun með TDF, samanborið við lágmarksbreytingar sem komu fram þegar meðferðaráætlun með TDF var haldið áfram samkvæmt DXA-mælingu á mjöðmum (meðalbreyting frá grunnildi 1,9 % samanborið við -0,3%, p < 0,001) og lendarhrygg (meðalbreyting frá grunnlínu 2,2% samanborið við -0,2%, p < 0,001).

Í rannsókn hjá veirufræðilega bældum fullorðnum sjúklingum breyttist BMD ekki marktækt á 48 vikum eftir að skipt var yfir í meðferðaráætlun með Descovy úr meðferðaráætlun með abacavíri/lamivúdíni, samanborið við þegar meðferðaráætlun með abacavíri/lamivúdíni var haldið áfram samkvæmt DXA-mælingu á mjöðmum (meðalbreyting frá grunnildi 0,3% samanborið við 0,2%, p = 0,55) og lendarhrygg (meðalbreyting frá grunnildi 0,1% samanborið við < 0,1%, p = 0,78).

Breytingar á mælingum á nýrnastarfsemi

Í rannsóknnum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður tengdist emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð, sem gefið var samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti í 144 vikur, minni áhrifum mæligilda á aukaverkanir á nýru (áætlað eftir 144 vikna meðferð með eGFR_{CG} og hlutfalli próteins og kreatínins í þvagi og eftir 96 vikna meðferð með hlutfalli albúmíns og kreatínins í þvagi) samanborið við E/C/F/TDF. Í þær 144 vikur sem meðferðin stóð yfir hætti enginn

Þátttakandi notkun E/C/F/TAF vegna meðferðartengdra aukaverkana frá nýrum, samanborið við 12 þátttakendur sem hættu notkun E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

Í annarri rannsókn hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður tengdist emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð sem gefið var samhliða darúnavíri og kóbisistati sem samsett tafla með föstum skammti minni áhrifum mæligilda á aukaverkanir á nýru eftir 48 vikna meðferð samanborið við darúnavír og kóbisistat sem gefið var ásamt emtrícítabíni/tenófóvír dísóproxíl fúmarati (sjá einnig kafla 4.4).

Í rannsókn hjá veirufræðilega bældum fullorðnum sjúklingum voru mælingar á píplupróteinmigu svipaðar hjá sjúklingum sem skiptu yfir í meðferðaráætlun með Descovy samanborið við sjúklinga sem héldu áfram meðferðaráætluninni við grunnildi með abacavíri/lamivúdíni. Í viku 48 var miðgildi hlutfallslegrar breytingar á hlutfalli milli retínólbíndandi próteins og kreatíníns í þvagi 4% hjá Descovy hópnun og 16% hjá þeim sem héldu áfram meðferðaráætluninni með abacavíri/lamivúdíni, og hlutfall beta-2 míkróglóbúlíns í þvagi og kreatíníns var 4% samanborið við 5%.

Börn

Í rannsókn GS-US-292-0106 voru verkun, öryggi og lyfjahvörf emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs metin í opinni rannsókn þar sem 50 HIV-1 sýktir unglingar sem höfðu ekki fengið meðferð áður fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð (10 mg), sem gefið var samhliða elvitegravíri og kóbisistati sem samsett tafla með föstum skammti. Meðaltalsaldur sjúklinga var 15 ár (bil: 12-17) og 56% voru kvenkyns, 12% voru Asíubúar og 88% voru svartir. Við grunnildi var miðgildi HIV-1 RNA í blóðvökva $4,7 \log_{10}$ eintök/ml, miðgildi CD4+ frumutalningar var 456 frumur/mm^3 (bil: 95-1.110) og miðgildi CD4+% var 23% (bil: 7-45%). Á heildina litið voru 22% HIV-1 RNA > 100.000 eintök/ml í blóðvökva við grunnildi. Eftir 48 vikur náðu 92% (46/50) HIV-1 RNA < 50 eintök/ml, sem er svipað og hlutfall svörunar í rannsóknnum á HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð. Meðalgildi aukningar CD4+ frumutalningar frá grunnildi í viku 48 var 224 frumur/mm^3 . Ekkert nýtilkomið ónæmi greindist gegn E/C/F/TAF í viku 48.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknnum á Descovy hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð við HIV-1 sýkingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Emtrícítabín frásogast hratt og í miklum mæli eftir inntöku og næst hámarksplasmabéttni 1 til 2 klst. eftir skömmtnun. Eftir inntöku endurtekkinna skammta af emtrícítabíni hjá 20 HIV-1 sýktum einstaklingum, var hámarksstyrkur (C_{\max}) emtrícítabíns í blóðvökva (meðaltal \pm SD) við stöðugt ástand $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ og flatarmál undir þéttni-tíma ferli (AUC) í plasma á 24 klst. skammtatímabili var $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$. Meðalgildi lágstyrks í blóðvökva við jafnvægi 24 klst. eftir inntöku var jafn eða meiri en meðalgildi IC90 *in vitro* fyrir virkni gegn HIV-1.

Altæk útsetning emtrícítabíns var óbreytt þegar emtrícítabín var gefið með mat.

Í kjölfar inntöku matar hjá heilbrigðum einstaklingum kom hámarksplasmabéttni u.þ.b. 1 klst. eftir skömmtnun fyrir tenófóvír alafenamíð sem gefið var sem F/TAF (25 mg) eða E/C/F/TAF (10 mg). Meðalgildi C_{\max} og AUC_{last} , (meðaltal \pm SD) eftir fæðuneyslu eftir stakan 25 mg skammt af tenófóvír alafenamíði sem gefinn var sem Descovy voru $0,21 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ og $0,25 \pm 0,11 \mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$. Meðalgildi C_{\max} og AUC_{last} eftir stakan 10 mg skammt af tenófóvír alafenamíði sem gefinn var sem E/C/F/TAF voru $0,21 \pm 0,10 \mu\text{g/ml}$ og $0,25 \pm 0,08 \mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$, í þessari röð.

Í samanburði við lyfjagjöf á fastandi maga leiddi lyfjagjöf tenófóvír alafenamíðs með mjög feitri máltíð (~ 800 kcal, 50% fíta) til lækkunar á C_{\max} tenófóvír alafenamíðs (15-37%) og hækkunar á AUC_{last} (17-77%).

Dreifing

Binding emtrícítabíns *in vitro* við plasmaprótein manna var < 4% og óháð styrk á bilinu 0,02-200 µg/ml. Við hámarksplasmabéttni var meðalhluftall lyfjabéttni í plasma miðað við blóð ~ 1,0 og meðalhluftall lyfjabéttni í sæði miðað við plasma var ~ 4,0.

Binding tenófóvírs *in vitro* við blóðvökvaprótein manna er < 0,7% og óháð styrk á bilinu 0,01-25 µg/ml. Binding tenófóvír alafenamíðs *ex vivo* við blóðvökvaprótein manna í sýnum sem safnað var í klínískum lyfjarannsóknum var 80%.

Umbrot

In vitro rannsóknir gefa til kynna að emtrícítabín hamli ekki CYP ensínum manna. Í kjölfar lyfjagjafar [¹⁴C]emtrícítabíns kom skammturinn af emtrícítabíni allur fram í þvagi (~ 86%) og hægðum (~ 14%). Þrettán prósent af skammtinum komu fram í þvagi sem þrjú meint umbrotsefni. Umbrot emtrícítabíns fela meðal annars í sér oxun thíólllutans sem gefur af sér 3'-súlfoxíð díastereómera (~ 9% skammtsins) og tengingu við glúkúronsýru sem gefur af sér 2'-O-glúkúroníð (~ 4% skammtsins). Ekki var hægt að bera kennsl á nein önnur umbrotsefni.

Umbrot eru meginleið brotthvarfs tenófóvír alafenamíðs hjá mönnum og nemur > 80% af skammti til inntöku. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að tenófóvír alafenamíð umbrotnar í tenófóvír (megin umbrotsefni) fyrir tilstilli catepsíns A í einkjarna blóðfrumum (svo sem eítillfrumum og öðrum HIV-markfrumum) og átfrumum; og fyrir tilstilli carboxýlesterasa-1 í lifrarfrumum. *In vivo* er tenófóvír alafenamíð vatnsrofið innan frumna til þess að mynda tenófóvír (megin umbrotsefni) sem er fosfórýlerað í virka umbrotsefnið tenófóvír tvífosfat. Í klínískum lyfjarannsóknum á mönnum olli 10 mg skammtur til inntöku af tenófóvír alafenamíði (sem gefið var samhliða emtrícítabíni og elvitegravíri og kóbísistati) styrk tenófóvír tvífosfats sem var > 4-falt hærri í einkjarna blóðfrumum og > 90% lægri styrk tenófóvírs í blóðvökva en við 245 mg skammt til inntöku af tenófóvír tvísóproxíli (sem fúmarat) (gefið samhliða emtrícítabíni og elvitegravíri og kóbísistati).

In vitro umbrotnar tenófóvír alafenamíð ekki fyrir tilstilli CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6. Tenófóvír alafenamíð umbrotnar að afar litlu leyti fyrir tilstilli CYP3A4. Við samhliða lyfjagjöf með í meðallagi öflugum CYP3A prófunarörva, efavírenz, varð útsetning fyrir tenófóvír alafenamíði ekki fyrir verulegum áhrifum. Í kjölfar lyfjagjafar með tenófóvír alafenamíði reyndist [¹⁴C]-geislavirkni tímaháð í blóðvökva og var tenófóvír alafenamíð það efni sem kom fram í mestu magni á fyrstu klukkustundunum og síðan þvagsýra það sem eftir var tímans.

Brotthvarf

Emtrícítabín skilst aðallega út um nýru og skammturinn endurheimtist allur í þvagi (u.þ.b. 86%) og saur (u.þ.b. 14%). Þrettán prósent af skammtinum af emtrícítabíni endurheimtist í þvagi sem þrjú umbrotsefni. Úthreinsun emtrícítabíns úr líkamanum var að meðaltali 307 ml/mín. Eftir inntöku er helmingunartími brotthvarfs emtrícítabíns u.þ.b. 10 klst.

Útskilnaður hreins tenófóvír alafenamíðs er aukaleið og hverfur < 1% af skammtinum burt með þvagi. Tenófóvír alafenamíð hverfur að mestu leyti brott í kjölfar umbrots yfir í tenófóvír. Tenófóvír alafenamíð og tenófóvír hafa miðgildi helmingunartíma í blóðvökva sem nemur 0,51 og 32,37 klst., í sömu röð. Tenófóvír hverfur brott úr líkamanum um nýru, bæði með gauklasiun og virkri pípluseytingu.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldur, kyn og kynþáttur

Ekki hefur komið í ljós marktækur klínískt mikilvægur mismunur á lyfjahvörfum emtrícítabíns eða tenófóvír alafenamíðs sem rekja má til aldurs, kyns eða kynþáttar.

Börn

Útsetning emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs (gefin samhliða elvitegravíri og kóbísistati) sem kom fram hjá 24 börnum á aldrinum 12 til < 18 ára sem fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð gefin samhliða elvitegravíri og kóbísistati í rannsókn GS-US-292-0106 var svipuð og útsetning sem kom fram hjá fullorðnum einstaklingum sem höfðu ekki áður fengið meðferð (Tafla 7).

Tafla 7: Lyfjahvörf emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs hjá unglíngum og fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með lyfjum gegn retróveirum

| | Unglingar | | | Fullorðnir | | |
|--|------------------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|
| | FTC ^a | TAF ^b | TFV ^b | FTC ^a | TAF ^c | TFV ^c |
| AUC_{tau} (ng•klst./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 = elvitegravír/kóbísistat/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð fúmarat

FTC = emtrícítabín; TAF = tenófóvír alafenamíð fúmarat; TFV = tenófóvír

N/A = á ekki við

Upplýsingar koma fram sem meðalgildi (%CV).

a n = 24 unglíngar (GS-US-292-0106); n = 19 fullorðnir (GS-US-292-0102)

b n = 23 unglíngar (GS-US-292-0106, þýðisgreining á lyfjahvörfum)

c n = 539 (TAF) eða 841 (TFV) fullorðnir (GS-US-292-0111 og GS-US-292-0104, þýðisgreining á lyfjahvörfum)

Skert nýrnastarfsemi

Ekki varð vart við neinn klínískt marktækan mun á lyfjahvörfum tenófóvír alafenamíðs eða tenófóvírs hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlað CrCl \geq 15 ml/mín. og < 30 ml/mín.) í 1. stigs rannsókn á tenófóvír alafenamíði. Í annarri 1. stigs rannsókn þar sem eingöngu var gefið emtrícítabín var meðaltal altækrar útsetningar fyrir emtrícítabíni hærra hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætluð CrCl < 30 ml/mín.) (33,7 μ g•klst./ml) en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (11,8 μ g•klst./ml). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætluð CrCl \geq 15 ml/mín. og < 30 ml/mín.).

Útsetning fyrir emtrícítabíni og tenófóvíri hjá 12 sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð CrCl < 15 ml/mín.) sem voru í langvarandi blóðskilun og fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti (E/C/F/TAF) í rannsókn GS-US-292-1825 var marktækt hærri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum tenófóvír alafenamíðs kom fram hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í langvarandi blóðskilun samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Engin ný öryggisvandamál komu fram hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í langvarandi blóðskilun og fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti (sjá kafla 4.8).

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf emtrícítabíns eða tenófóvír alafenamíðs hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð CrCl < 15 ml/mín.) sem ekki voru í langvarandi blóðskilun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf emtrícítabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi; hins vegar umbrotnar emtrícítabín ekki verulega fyrir tilstilli lifrarendisima svo skert lifrarstarfsemi ætti ekki að hafa mikil áhrif.

Ekki varð vart við klínískt marktækar breytingar á lyfjahvörfum tenófóvír alafenamíðs eða umbrotsefnis þess tenófóvírs hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi er heildarplasmaþéttni tenófóvír alafenamíðs og tenófóvírs lægri en sú sem kemur fram hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Þegar leiðrétt

hefur verið fyrir próteinbindingu er plasmabéttni óbundins (frítt) tenófóvír alafenamíðs hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi svipuð.

Samhliða sýking af völdum lifrabólguveiru B og/eða C

Lyfjahlífur emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs hafa ekki verið fyllilega metin hjá sjúklingum með samhliða sýkingu af völdum HBV og/eða HCV.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar um emtrícítabín benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Emtrícítabín hefur sýnt lítil krabbameinsvaldandi áhrif hjá músum og rottum.

Forklínískar rannsóknir á tenófóvír alafenamíði hjá rottum og hundum sýndu að bein og nýru eru megin marklíffæri hvað varðar eiturverkanir. Eiturverkun á bein kom fram sem minnkun BMD hjá rottum og hundum við útsetningu fyrir tenófóvíri sem var a.m.k. fjórum sinnum meiri en búast má við eftir lyfjagjöf Descovy. Örlítill íferð vefjakorna kom fram í augum hjá hundum við útsetningu fyrir tenófóvír alafenamíði og tenófóvíri sem nam u.þ.b. 4 og 17 sinnum meira, í sömu röð, en búist var við eftir lyfjagjöf með Descovy.

Tenófóvír alafenamíð reyndist ekki valda stökkbreytingum eða litningabrenslun í hefðbundnum prófum á eiturverkunum á erfðæfni.

Þar sem útsetning fyrir tenófóvíri er minni hjá rottum og músum eftir lyfjagjöf með tenófóvír alafenamíði samanborið við tenófóvír tvísóproxíl fúmarat, voru rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum og rannsókn hjá rottum við og eftir fæðingu aðeins framkvæmdar með tenófóvír tvísóproxíl fúmarati. Engin sérstök hættu fyrir menn kom fram í hefðbundnum rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kaninum sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, þungun eða fóstur. Í eiturefnarannsóknum á tenófóvír tvísóproxíl fúmarati minnkuðu hins vegar lífslíkur og þyngd unga við og eftir fæðingu við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Natríum kroskarmellósi
Magnesíum stearat

Filmuhúðun

Pólývínýl alkóhól
Títantvíoxíð
Makrógól 3350
Talkúm
Svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

6.5 Gerð fláts og innihald

Lyfjaglas úr háþéttnipólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni með skrúfgangi, sem er fððrað með hitainnsigliðu alþynnufððri sem inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur. Hvert lyfjaglas inniheldur rakadrægt kísilgel og pólýester vafning.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fáanlegar: ytri öskjur sem innihalda 1 lyfjaglas með 30 filmuhúðuðum töflum og ytri öskjur sem innihalda 60 (2 lyfjaglös með 30) og 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. apríl 2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. febrúar 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Descovy 200 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarati, sem jafngildir 25 mg af tenófóvír alafenamíði.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Blá, rétthyrnd, filmuhúðuð tafla sem er 12,5 mm x 6,4 mm að stærð, þrykkt með „GSI“ á annarri hliðinni og „225“ á hinni hlið töflunnar.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Descovy er ætlað samhliða öðrum andretrovírylfjum til meðferðar hjá fullorðnum og unglingum (12 ára og eldri sem vega a.m.k. 35 kg) og eru smitaðir af alnæmisveiru af gerð 1 (HIV-1) (sjá kafla 4.2 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu í meðferð HIV-sýkinga.

Skammtar

Gefa skal Descovy eins og kemur fram í töflu 1.

Tafla 1: Skammtur af Descovy í samræmi við þriðja lyf í HIV meðferðaráætlun

| Skammtur af Descovy | Þriðja lyf í HIV meðferðaráætlun (sjá kafla 4.5) |
|------------------------------------|--|
| Descovy 200/10 mg einu sinni á dag | Atazanavír ásamt rítónavíri eða kóbísistati Darúnavír ásamt rítónavíri eða kóbísistati ¹ Lopinavír ásamt rítónavíri |
| Descovy 200/25 mg einu sinni á dag | Dólútegravír, efavírenz, maravíroc, nevírapín, rilpivírín, raltegravír |

¹ Descovy 200/10 mg gefið samhliða darúnavíri 800 mg og kóbísistati 150 mg sem samsett tafla með föstum skammti, var rannsakað hjá einstaklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, sjá kafla 5.1.

Skammtar sem gleymst hefur að taka

Ef sjúklingurinn tekur ekki skammt af Descovy en innan við 18 klst. hafa liðið frá þeim tíma þegar skammturinn er venjulega tekinn, skal sjúklingurinn taka Descovy eins fljótt og auðið er og halda áfram eðlilegri skammtaáætlun. Ef meira en 18 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn af Descovy, skal sjúklingur ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram venjulegri skammtaáætlun.

Ef sjúklingurinn kastar upp innan 1 klst. eftir töku Descovy, skal taka aðra töflu.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta af Descovy fyrir aldraða sjúklinga (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta af Descovy fyrir fullorðna eða unglunga (sem eru a.m.k. 12 ára og með líkamsþyngd sem nemur a.m.k. 35 kg) með áætlaða kreatínínúthreinsun (CrCl) ≥ 30 ml/mín. Hætta skal meðferð með Descovy hjá sjúklingum þar sem áætluð CrCl fer niður fyrir 30 ml/mín. meðan á meðferð stendur (sjá kafla 5.2).

Ekki þarf að aðlaga skammta af Descovy fyrir fullorðna með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð CrCl <15 ml/mín.) sem eru í langvarandi blóðskilun. Hins vegar skal almennt forðast notkun Descovy hjá þessum sjúklingum en það má nota ef hugsanlegur ávinningur er talinn veða þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4 og 5.2). Á blóðskilunardögnum skal gefa Descovy eftir að blóðskilun er lokið.

Forðast skal notkun Descovy hjá sjúklingum með áætlaða CrCl ≥ 15 ml/mín. og < 30 ml/mín, eða <15 ml/mín. hjá þeim sem ekki eru í langvarandi blóðskilun, þar sem öryggi Descovy hefur ekki verið staðfest hjá þessum hópum.

Engin gögn liggja fyrir til að ráðleggja skammta fyrir börn yngri en 18 ára með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta af Descovy fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Descovy hjá börnum sem eru yngri en 12 ára eða veða < 35 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka skal Descovy einu sinni á dag, með eða án matar (sjá kafla 5.2). Ráðlagt er að tryggja ekki eða mylja filmuhúðuðu töfluna vegna beisks bragðs.

Fyrir sjúklinga sem geta ekki kyngt töflunni í heilu lagi er hægt að skipta töflunni í tvennt og taka báða helmingana hvorn á eftir öðrum til að tryggja að allur skammturinn sé tekinn strax.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með HIV sem samhliða eru sýktir af lifrabólgu B eða C veiru

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem eru á meðferð gegn retróveirum eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar, og hugsanlega banvænar, aukaverkanir á lifur.

Öryggi og verkun Descovy hafa ekki verið staðfest hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV-1 og lifrabólguveiru C (HCV).

Tenófóvír alafenamíð er virkt gegn lifrabólguveiru B (HBV). Þegar Descovy meðferð er hætt hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og HBV getur slíkt tengst alvarlegri og bráðri versnun lifrabólgu. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru sem hætta notkun Descovy, bæði með klínisku eftirliti og rannsóknum, í að minnsta kosti nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur.

Lifrarsjúkdómar

Öryggi og verkun Descovy hjá sjúklingum með umtalsverða undirliggjandi kvilla í lifur hafa ekki verið staðfest (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjá sjúklingum sem fyrir hafa starfstruflun í lifur, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu, er aukin tíðni afbrigðilegrar lifrarstarfsemi við samsetta meðferð gegn retróveirum (CART, *combination antiretroviral therapy*) og hafa skal eftirlit með þeim í samræmi við hefðbundna starfshætti. Ef vísbendingar eru um versnun lifrarsjúkdómsins hjá slíkum sjúklingum verður að íhuga að rjúfa eða hætta meðferð.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við andretróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar sem tengja hana við neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykktara leiðbeininga um HIV meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleós(t)íðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera í mismunandi mæli, sem kemur greinilegast fram með stavúdíni, dídanósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem voru útsett fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleós(t)íðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á nógildandi ráðleggingar hér á landi um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART, getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að CART er hafin. Dæmin sem um ræðir eru meðal annars sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýkóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsónæmisraskanir (svo sem Graves sjúkdóm og sjálfsöfnæmis lifrabólgu) þegar um ónæmisendurvirkjun er að ræða. Hins vegar er sá tími sem tilkynnt hefur verið um fram að því að vart verður við sjúkdóm breytilegri og slík tilvik geta átt sér stað mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin.

Sjúklingar með HIV-1 sem hýsir stökkbreytingar

Forðast skal notkun Descovy hjá sjúklingum sem hafa fengið andretróveirumeðferð og eru með HIV-1 sem hýsir K65R stökkbreytinguna (sjá kafla 5.1).

Þreföld núkleósíðameðferð

Tilkynnt hefur verið um háa tíðni meðferðabrests og myndunar ónæmis í upphafi meðferðar þegar tenófóvír tvísóproxíl var gefið samhliða lamivúdíni og abacavíri eða samhliða lamivúdíni og dídánósíni, við meðferðaráætlun með lyfjagjöf einu sinni á dag. Því kunna sömu vandamál að koma fram ef Descovy er gefið með þriðju núkleósíðhliðstæðunni.

Tækifærissýkingar

Sjúklingar sem fá Descovy, eða hvaða aðra meðferð gegn retróveirum sem er, geta haldið áfram að fá tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV-sýkingar og því ættu þeir að vera stöðugt undir nánu eftirliti lækna sem reynslu hafa af meðferð sjúklinga með HIV-tengda sjúkdóma.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað CART í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Eiturverkanir á nýru

Tilkynnt hefur verið um tilvik skertrar nýrnastarfsemi eftir markaðssetningu lyfja sem innihalda tenófóvír alafenamíð, meðal annars bráða nýrnabilun og aðlægan píplukvilla. Ekki er hægt að útiloka mögulega hættu á eiturverkunum á nýru vegna langvarandi útsetningar fyrir tenófóvíri í litlum skömmtum við skömmtun tenófóvír alafenamíðs (sjá kafla 5.3).

Mælt er með mati á nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum fyrir eða við upphaf meðferðar með Descovy og eftirliti með henni meðan á meðferð stendur hjá öllum sjúklingum eins og við á klínísk. Íhuga skal að hætta meðferð með Descovy hjá sjúklingum sem fá klínískt marktæka skerðingu á nýrnastarfsemi eða vísbendingar um aðlægan píplukvilla.

Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í langvarandi blóðskilun

Almennt skal forðast notkun Descovy hjá fullorðnum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð CrCl < 15 ml/mín.) sem eru í langvarandi blóðskilun, en það má nota ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2). Í rannsókn á emtrícítabíni + tenófóvír alafenamíði samhliða elvitegravíri + kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti (E/C/F/TAF) sem gefið var HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætlað CrCl < 15 ml/mín.) sem voru í langvarandi blóðskilun hélst verkunin í 48 vikur en útsetning fyrir emtrícítabíni var marktækt hærrí en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Þrátt fyrir að engin ný öryggisvandamál hafi komið fram eru áhrifin af aukinni útsetningu emtrícítabíns enn óljós (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Samhliða gjöf með öðrum lyfjum

Samhliða lyfjagjöf Descovy og tiltekinna flogaveikilyfja (t.d. karbamasepíns, oxkarbasepíns, fenóbarbítals og fenýtóíns), lyfja gegn mýkóbakteríutegundum (t.d. rifampísins, rifabútíns, rifapentíns), jóhannesarjurtar og HIV-próteasahemla annarra en atazanavírs, lopínavírs og darúnavírs er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Descovy má ekki gefa samhliða lyfjum sem innihalda tenófóvír alafenamíð, tenófóvír tvísóproxíl, emtrícítabín, lamivúdín eða adefóvír tvípívoxíl.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Descovy má ekki gefa samhliða lyfjum sem innihalda tenófóvír alafenamíð, tenófóvír tvísóproxíl, emtrícítabín, lamívúdín eða adefóvír tvípívoxíl.

Emtrícítabín

In vitro rannsóknir og klínískar lyfjahvarfarannsóknir á lyfjamilliverkunum hafa sýnt að litlar líkur eru á CYP-miðluðum milliverkunum milli emtrícítabíns og annarra lyfja. Samhliða lyfjagjöf emtrícítabíns með lyfjum sem eru skilin út með virkri pípluseytingu kann að auka styrk emtrícítabíns og/eða lyfsins sem gefið er samhliða. Lyf sem draga úr nýrnastarfsemi kunna að auka styrk emtrícítabíns.

Tenófóvír alafenamíð

Tenófóvír alafenamíð er flutt af P-glykópróteini (P-gp) og viðnámspróteini brjóstakrabbameins (BCRP). Lyf sem hafa öflug áhrif á P-gp og BCRP virkni geta valdið breytingum á frásogi tenófóvír alafenamíðs. Búist er við að lyf sem virkja virkni P-gp (t.d. rifampicín, rifabútín, karbamazepín, fenóbarbítal) dragi úr frásogi tenófóvír alafenamíðs, sem veldur minnkaðri plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs, sem getur dregið úr meðferðaráhrifum Descovy og valdið myndun þols. Búist er við að samhliða gjöf Descovy með öðrum lyfjum sem hamla P-gp og BCRP virkni (t.d. kóbístatí, rítónavíri, ciklósporíni) auki frásog og plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs. Á grundvelli upplýsinga úr *in vitro* rannsókn er ekki gert ráð fyrir því að samhliða lyfjagjöf tenófóvír alafenamíðs og xantín-oxidasahemla (t.d. febuxostat) auki altæka útsetningu fyrir tenófóvíri *in vivo*.

Tenófóvír alafenamíð er ekki hemill á CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6 *in vitro*. Það er ekki hemill eða virkir á CYP3A *in vivo*. Tenófóvír alafenamíð er hvarfefni OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Dreifing tenófóvír alafenamíðs í líkamanum kann að verða fyrir áhrifum af virkni OATP1B1 og OATP1B3.

Aðrar milliverkanir

Tenófóvír alafenamíð er ekki hemill á úridín tvífosfat glúkúrónósýltransferasa (UGT) manna 1A1 *in vitro*. Ekki er vitað hvort tenófóvír alafenamíð er hemill á önnur UGT ensím. Emtrícítabín hamlaði ekki glúkúrónósýrusamtengingu ósértæks hvarfefnis UGT *in vitro*.

Milliverkanir milli efnispátta Descovy og lyfja sem hugsanlega eru gefin samhliða eru taldar upp í töflu 2 (aukning er gefin til kynna sem „↑”, lækkun sem „↓”, engin breyting sem „↔”). Þær milliverkanir sem lýst er eru ýmist byggðar á rannsóknum sem framkvæmdar voru á innihaldsefnum Descovy eða Descovy sem einstökum efnum og/eða ásamt öðrum efnum, eða þær eru hugsanlegar lyfjamilliverkanir sem kunna að koma fram við notkun Descovy.

Tafla 2: Milliverkanir milli stakra efnispátta Descovy og annarra lyfja

| Lyf eftir virkniflokki ¹ | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentubreyting á AUC, C_{max} , C_{min} ² | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Descovy |
|---|---|--|
| SÝKLALYF | | |
| Sveppalyf | | |
| Ketókónasól Itrakónasól | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Descovy. Gert er ráð fyrir að samhliða lyfjagjöf með ketókónasóli eða itrakónasóli, sem eru öflugir P-gp hemlar, auki plasmabéttni tenófóvírs alafenamíðs. | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/10 mg einu sinni á dag. |
| Flúkónasól Ísavúkónasól | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Descovy. Samhliða lyfjagjöf með flúkónasóli eða ísavúkónasóli kann að auka plasmabéttni tenófóvírs alafenamíðs. | Descovy er skammtað í samræmi við andretróveirulyf sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.2). |
| Lyf gegn mýkóbakteríu-tegundum | | |
| Rifabútín Rifampisín Rifapentín | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Descovy. Samhliða lyfjagjöf með rifampisíni, rifabútíni og rifapentíni, sem öll eru P-gp virkjar, kann að valda lægriplasmabéttni tenófóvírs alafenamíðs, en það getur dregið úr meðferðaráhrifum og valdið myndun þols. | Samhliða lyfjagjöf Descovy og rifabútíns, rifampisíns eða rifapentíns er ekki ráðlögð. |
| Lyf gegn lifrabólguveiru C | | |
| Ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag), emtrícítabín (200 mg einu sinni á dag)/ tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag) ³ | Ledípasvír: AUC: ↑ 79% C_{max} : ↑ 65% C_{min} : ↑ 93% Sófosbúvír: AUC: ↑ 47% C_{max} : ↑ 29% Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 66% Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{max} : ↔ | Ekki er þörf á að aðlaga skammta af ledípasvíri eða sófosbúvíri. Descovy er skammtað í samræmi við andretróveirulyf sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.2). |

| Lyf eftir virkniflokki ¹ | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentsbreyting á AUC, C_{max} , C_{min} ² | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Descovy |
|--|---|--|
| Ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)/ sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag), emtrícítabín (200 mg einu sinni á dag)/ tenófóvír alafenamíð (25 mg einu sinni á dag) ⁴ | <p>Ledípasvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔</p> | Ekki er þörf á að aðlaga skammta af ledípasvíri eða sófosbúvíri. Descovy er skammtað í samræmi við andretróveirulyf sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.2). |
| Sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)/velpatasvír (100 mg einu sinni á dag), emtrícítabín (200 mg einu sinni á dag)/ tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag) ³ | <p>Sófosbúvír: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔</p> <p>Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58%</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60%</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%</p> | Ekki er þörf á að aðlaga skammta af sófosbúvíri, velpatasvíri eða voxílaprevíri. Descovy er skammtað í samræmi við andretróveirulyf sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.2). |

| Lyf eftir virkniflokki ¹ | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentubreyting á AUC, C_{max} , C_{min} ² | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Descovy |
|--|---|---|
| <p>Sófosbúvír/velpatasvír/ voxílaprevír (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg einu sinni á dag)^{7/} emtrícítabín (200 mg einu sinni á dag)/tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag)³</p> | <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27%</p> <p>Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔</p> <p>Voxílaprevír: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92%</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%</p> | |
| <p>Sófosbúvír/velpatasvír/ voxílaprevír (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg einu sinni á dag)^{7/} emtrícítabín (200 mg einu sinni á dag)/tenófóvír alafenamíð (25 mg einu sinni á dag)⁴</p> | <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voxílaprevír: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%</p> | <p>Ekki er þörf á að aðlaga skammta af sófosbúvíri, velpatasvíri eða voxílaprevíri. Descovy er skammtað í samræmi við andretróveirulyf sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.2).</p> |

| Lyf eftir virkniflokki ¹ | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentsbreyting á AUC, C_{max} , C_{min} ² | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Descovy |
|---|--|---|
| ANDRETRÓVEIRULYF | | |
| HIV-próteasahemlar | | |
| Atazanavír/kóbísístat (300 mg/150 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (10 mg) | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↑ 75% C_{max} : ↑ 80% Atazanavír: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/10 mg einu sinni á dag. |
| Atazanavír/rítónavír (300/100 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (10 mg) | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↑ 91% C_{max} : ↑ 77% Atazanavír: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/10 mg einu sinni á dag. |
| Darúnavír/kóbísístat (800/150 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (25 mg einu sinni á dag) ⁵ | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 224% C_{max} : ↑ 216% C_{min} : ↑ 221% Darúnavír: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/10 mg einu sinni á dag. |
| Darúnavír/rítónavír (800/100 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag) | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Tenófóvír: AUC: ↑ 105% C_{max} : ↑ 142% Darúnavír: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/10 mg einu sinni á dag. |
| Lopinavír/rítónavír (800/200 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag) | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↑ 47% C_{max} : ↑ 119% Lopinavír: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/10 mg einu sinni á dag. |
| Típranavír/rítónavír | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Descovy. Típranavír/rítónavír valda P-gp örvun. Búast má við að útsetning tenófóvír alafenamíðs minnki þegar típranavír/rítónavír er notað samtíðis Descovy. | Samhliða gjöf Descovy er ekki ráðlögð. |

| Lyf eftir virkniflokki ¹ | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentsbreyting á AUC, C_{max} , C_{min} ² | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Descovy |
|---|---|---|
| Aðrir próteasahemlar | Áhrif eru óþekkt. | Engar upplýsingar liggja fyrir til að hægt sé að ráðleggja varðandi skömmtun við samhliða gjöf annarra próteasahemla. |
| Önnur HIV andretróveirulyf | | |
| Dólútegravír (50 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag) ³ | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Dólútegravír: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/25 mg einu sinni á dag. |
| Rilpivírín (25 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (25 mg einu sinni á dag) | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Rilpivírín: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/25 mg einu sinni á dag. |
| Efavírenz (600 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (40 mg einu sinni á dag) ⁴ | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↓ 14% C_{max} : ↓ 22% | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/25 mg einu sinni á dag. |
| Maravíroc Nevírapín Raltegravír | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Descovy. Ekki er búist við að útsetning fyrir tenófóvír alafenamíði verði fyrir áhrifum af maravíroci, nevírapíni eða raltegravíri eða hafi áhrif á umbrots- og útskilnaðarleiðir tengdar maravíroci, nevírapíni eða raltegravíri. | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/25 mg einu sinni á dag. |
| KRAMPALYF | | |
| Oxkarbazepín Fenóbarbítal Fenýtóín | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Descovy. Samhliða lyfjagjöf með oxkarbazepíni, fenóbarbítali eða fenýtóíni, sem öll eru P-gp virkjar, kann að valda lægri plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs, en það getur dregið úr meðferðaráhrifum og valdið myndun þols. | Samhliða lyfjagjöf Descovy og oxkarbazepíns, fenóbarbítals eða fenýtóíns er ekki ráðlögð. |
| Karbamasepín (títuráð úr 100 mg í 300 mg tvisvar á dag), emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð (200 mg/25 mg einu sinni á dag) ^{5,6} | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↓ 55% C_{max} : ↓ 57% Samhliða lyfjagjöf með karbasepíni, sem er P-gp virkir, dregur úr plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs, en það getur dregið úr meðferðaráhrifum og valdið myndun þols. | Samhliða lyfjagjöf Descovy og karbamasepíns er ekki ráðlögð. |

| Lyf eftir virkniflokki ¹ | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentsbreyting á AUC, C_{max} , C_{min} ² | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Descovy |
|---|--|--|
| GEDDEYFDARLYF | | |
| Sertralín (50 mg einu sinni á dag), tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag) ³ | Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{max} : ↔ Sertralín: AUC: ↑ 9% C_{max} : ↑ 14% | Ekki er þörf á að aðlaga skammta af sertralíni. Descovy er skammtað í samræmi við andretróveirulyf sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.2). |
| JURTALYF | | |
| Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>) | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Descovy. Samhliða lyfjagjöf með jóhannesarjurt, sem er P-gp virkir, kann að draga úr plasmabéttni tenófóvír alafenamíðs, en það getur dregið úr meðferðaráhrifum og valdið myndun þols. | Samhliða lyfjagjöf Descovy og jóhannesarjurtar er ekki ráðlögð. |
| ÓNÆMISBÆLANDI LYF | | |
| Cýklósporín | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Descovy. Gert er ráð fyrir að samhliða lyfjagjöf með cýklósporíni, sem er öflugur P-gp hemill, auki plasmabéttni tenófóvírs alafenamíðs. | Ráðlagður skammtur af Descovy er 200/10 mg einu sinni á dag. |
| GETNAÐARVARNARLYF TIL INNTÖKU | | |
| Norgestimát (0,180/0,215/0,250 mg einu sinni á dag), etínýlestradíól (0,025 mg einu sinni á dag), emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð (200/25 mg einu sinni á dag) ⁵ | Norelgestrómín: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Etínýlestradíól: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ | Ekki er þörf á að aðlaga skammta af norgestimati/etínýlestradíóli. Descovy er skammtað í samræmi við andretróveirulyf sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.2). |
| RÓANDI LYF/SVEFNLYF | | |
| Mídazólám til inntöku (2,5 mg stakur skammtur), tenófóvír alafenamíð (25 mg einu sinni á dag) | Mídazólám: AUC: ↔ C_{max} : ↔ | Ekki er þörf á að aðlaga skammta af mídazólami. Descovy er skammtað í samræmi við andretróveirulyf sem gefið er samhliða (sjá kafla 4.2). |
| Mídazólám gefið í bláæð (1 mg stakur skammtur), tenófóvír alafenamíð (25 mg einu sinni á dag) | Mídazólám: AUC: ↔ C_{max} : ↔ | |

¹ Þegar skammtastærðir eru tilteknaðar, er um að ræða skammtastærðir sem notaðar voru í klínískum rannsóknum á lyfjamilliverkunum.

² Þegar gögn liggja fyrir úr rannsóknum á lyfjamilliverkunum.

³ Rannsókn framkvæmd með elvitegravíri/kóbisistati/emtrícítabíni/tenófóvír alafenamíði sem samsettri töflu með föstum skammti.

⁴ Rannsókn framkvæmd með emtrícítabíni/rilpivíríni/tenófóvír alafenamíði sem samsettri töflu með föstum skammti.

⁵ Rannsókn framkvæmd með Descovy.

⁶ Emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð var tekið með mat í þessari rannsókn.

⁷ Rannsókn framkvæmd með voxílaprevíri 100 mg til viðbótar til að ná fram þeirri útsetningu fyrir voxílaprevíri sem gert er ráð fyrir hjá sjúklingum með HCV-sýkingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi rannsóknir með góðum samanburði hafa verið framkvæmdar með Descovy eða efnisþáttum þess á meðgöngu. Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun tenófóvír alafenamíðs á meðgöngu. Umtalsverðar upplýsingar liggja hins vegar fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) og þær benda til þess að emtrícítabín valdi hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa emtrícítabíns á frjósemi, meðgöngu, þroska fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Rannsóknir á tenófóvír alafenamíði hafa ekki sýnt nein merki um skaðleg áhrif á frjósemi, meðgöngu eða þroska fósturs (sjá kafla 5.3).

Descovy skal aðeins nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort tenófóvír alafenamíð skilst út í brjóstamjólk. Emtrícítabín skilst út í brjóstamjólk. Í dýrarannsóknnum hefur komið í ljós að tenófóvír skilst út í mjólk.

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif emtrícítabíns og tenófóvírs á börn sem eru á brjósti. Þar af leiðandi eiga konur með barn á brjósti ekki að nota Descovy.

Til að koma í veg fyrir að HIV-smit berist til barnsins er mælt með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi frjósemi við notkun Descovy hjá mönnum. Í dýrarannsóknnum varð ekki vart við nein áhrif emtrícítabíns eða tenófóvír alafenamíðs á mökun eða frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Descovy getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að greint hefur verið frá tilvikum um sundl meðan á meðferð með Descovy stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Mat á aukaverkunum er byggt á öryggisupplýsingum úr öllum 2. stigs og 3. stigs rannsóknnum þar sem HIV-1 sýktir sjúklingar fengu lyf sem innihéldu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð og úr gögnum sem byggjast á reynslu eftir að lyfið kom á markað. Í klínískum lyfjarannsóknnum á fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, sem fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð með elvitegravíri og kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti með elvitegravíri 150 mg/kóbísistati 150 mg/emtrícítabíni 200 mg/tenófóvír alafenamíði (sem fúmarati) 10 mg (E/C/F/TAF) í 144 vikur, reyndust þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um vera niðurgangur (7%), ógleði (11%) og höfuðverkur (6%).

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Aukaverkanirnar í töflu 3 eru skráðar eftir líffærakerfum og tíðni. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tafla 3: Tafla yfir aukaverkanir¹

| Tíðni | Aukaverkun |
|--|---|
| <i>Blóð og eitlar</i> | |
| Sjaldgæfar: | blóðleysi ² |
| <i>Geðræn vandamál</i> | |
| Algengar: | afbrigðilegir draumar |
| <i>Taugakerfi</i> | |
| Algengar: | höfuðverkur, sundl |
| <i>Meltingarfæri</i> | |
| Mjög algengar: | ógleði |
| Algengar: | niðurgangur, uppköst, kviðverkir, vindgangur |
| Sjaldgæfar: | meltingarónot |
| <i>Húð og undirhúð</i> | |
| Algengar: | útbrot |
| Sjaldgæfar: | ofsabjúgur ^{3,4} , kláði, ofsakláði ⁴ |
| <i>Stoðkerfi og bandvefur</i> | |
| Sjaldgæfar: | liðverkir |
| <i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i> | |
| Algengar: | þreyta |

¹ Að undanskildum ofsabjúg, blóðleysi og ofsakláða (sjá neðanmálgreinar 2, 3 og 4), varð vart við allar aukaverkanir í klínískum rannsóknum á lyfjum sem innihalda F/TAF. Tíðnin var fengin úr 3. stigs klínískum lyfjarannsóknum á E/C/F/TAF hjá 866 fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, á 144 vikna meðferðartímabili (GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111).

² Ekki varð vart við þessa aukaverkun í klínísku rannsóknunum á lyfjum sem innihalda F/TAF en hún kom fram í klínískum lyfjarannsóknum eða samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu með emtrícítabíni við notkun ásamt öðrum andretróveirulyfjum.

³ Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar lyfja sem innihalda emtrícítabín.

⁴ Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar lyfja sem innihalda tenófóvír alafenamíð.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsonæmisraskanir (svo sem Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu), þó er tíminn, sem tilkynnt hefur verið um fram að því að vart verður við sjúkdóm, breytilegri og slík tilvik geta átt sér stað mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Beindrep

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun CART í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Breytingar á blóðfitumælingum

Í rannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður varð vart við aukningu frá grunnildi hjá meðferðarhópnum sem fengu tenófóvír alafenamíð fúmarat og tenófóvír tvísóproxíl fúmarat, hvað varðar fastandi fitugildi heildarkólesteról, beint lágbéttnituprótein (LDL, *low-density lipoprotein*), háþéttnituprótein (HDL, *high-density lipoprotein*)-kólesteról og þríglýseríð í viku 144. Miðgildisaukning á þessum breytum frá grunnildi var meiri í hópnum sem fékk E/C/F/TAF en hjá hópnum sem fékk elvitegravír 150 mg/kóbisitat 150 mg/emtrícítabín 200 mg/ tenófóvír tvísóproxíl (sem fúmarat) 245 mg (E/C/F/TDF) í viku 144 ($p < 0,001$ hvað varðar mun á meðferðarhópnum varðandi fastandi heildarkólesteról, beint LDL og HDL kólesteról og þríglýseríð). Miðgildisbreyting (Q1, Q3) frá grunnildi hvað varðar heildarkólesteról miðað við hlutfall HDL kólesteróls í viku 144

var 0,2 (-0,3; 0,7) í hópnum sem fékk E/C/F/TAF og 0,1 (-0,4; 0,6) í hópnum sem fékk E/C/F/TDF ($p = 0,006$ hvað varðar mun á meðferðarhópum).

Í rannsókn hjá veirufræðilega bældum sjúklingum sem skiptu úr emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíl fúmarati yfir í Descovy ásamt því að halda áfram töku þriðja andretróveirulyfsins (rannsókn GS-US-311-1089), varð vart við aukningu frá grunnildi hvað varðar fastandi fitugildin heildarkólesteról, beint lágbéttnitíprótein og þríglýseríð í Descovy arminum samanborið við litlar breytingar í emtrícítabín/tenófóvír díspoxíl fúmarat arminum ($p \leq 0,009$ fyrir mismun milli hópa hvað varðar breytingar frá grunnildi). Lítil breyting frá grunnildi kom fram hvað varðar miðgildi fastandi gildis fyrir HDL kólesteról og glúkósa eða hvað varðar fastandi heildarkólesteról og HDL kólesteról í báðum meðferðarörmunum í viku 96. Engin af þessum breytingum var talin hafa klíníska þýðingu.

Í rannsókn hjá veirufræðilega bældum fullorðnum sjúklingum sem skiptu úr abacavíri/lamivúdíni yfir í Descovy ásamt því að halda áfram töku þriðja andretróveirulyfsins (rannsókn GS-US-311-1717) komu fram lágmarksbreytingar á fitugildum.

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á andretróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Börn

Öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs var metið í 48 vikur í opinni klínískri lyfjarannsókn (GS-US-292-0106) þar sem HIV-1 sýkt börn á aldrinum 12 til < 18 ára, sem höfðu ekki fengið meðferð áður, fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti. Öryggissnið hjá 50 sjúklingum sem fengu meðferð með emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíði sem gefið var samhliða elvitegravíri og kóbísistati var svipað og hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1).

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs var metið í 144 vikur í opinni, klínískri lyfjarannsókn (GS-US-292-0112), þar sem 248 HIV-1 sýktir sjúklingar, sem höfðu annaðhvort ekki fengið meðferð áður ($n = 6$) eða voru veirufræðilega bældir ($n = 242$) með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasíunarhraði með Cockcroft Gault aðferð [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/mín.) fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti. Öryggissnið hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi var svipað og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.1).

Öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs var metið í 48 vikur í eins arms, opinni, klínískri lyfjarannsókn (GS-US-292-1825) þar sem 55 veirufræðilega bældir sjúklingar með HIV-1 sýkingu og nýrnasjúkdóm á lokastigi (eGFR_{CG} < 15 ml/mín.) sem voru í langvarandi blóðskilun fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti. Engin ný öryggisvandamál komu fram hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í langvarandi blóðskilun og fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar sem eru samhliða sýktir af HIV og HBV

Öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsettri töflu (elvitegravír/kóbísistat/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð [E/C/F/TAF]) með föstum skammti var metið hjá 72 sjúklingum sem voru samhliða sýktir af HIV/HBV og í meðferð við HIV í opinni klínískri lyfjarannsókn (GS-US-292-1249), til og með viku 48, þar sem sjúklingar skiptu úr annarri meðferðaráætlun með andretróveirulyfi (sem innihélt tenófóvír tvísóproxíl fúmarat [TDF] hjá 69 af 72 sjúklingum) yfir í E/C/F/TAF. Byggt á þessum takmörkuðu upplýsingum var öryggissnið emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs samhliða elvitegravíri og kóbísistati í samsettri töflu með

föstum skammti hjá sjúklingum sem voru samhliða sýktir af HIV/HBV svipað og hjá sjúklingum sem aðeins voru sýktir af HIV-1 (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Við ofskömmun skal fylgjast náið með sjúklingi um merki eitrunar (sjá kafla 4.8). Meðferð við ofskömmun Descovy felur í sér almennar stuðningsaðgerðir svo sem eftirlit með lífsmörkum auk athugunar á klínísku ástandi sjúklings.

Hægt er að fjarlægja emtrícítabín með blóðskilun sem fjarlægir u.þ.b. 30% af skammti emtrícítabíns með 3 klst. skilun sem hefst innan 1,5 klst. eftir inntöku emtrícítabíns. Tenófóvír er fjarlægt á árangursríkan hátt með blóðskilun með skilunarstuðli sem nemur u.þ.b. 54%. Ekki er vitað hvort unnt er að fjarlægja emtrícítabín eða tenófóvír með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til almennrar notkunar; veirulyf til meðferðar á HIV-sýkingum, blöndur. ATC-flokkur: J05AR17.

Verkunarháttur

Emtrícítabín er núkleósíðbakritahemill (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) og núkleósíðhliðstæða 2'-deoxýcýtidíns. Emtrícítabín fosfórást fyrir tilstilli frumuensíma í emtrícítabín þrífosfat. Emtrícítabín þrífosfat hamlar eftirmyndun HIV með innleiðingu inn í deoxý-ribósakjarnsýru (DNA) í veiru fyrir tilstilli HIV bakrita (RT) og stöðvar þannig lengingu DNA keðjunnar. Emtrícítabín er virkt gegn HIV-1, HIV-2 og HBV.

Tenófóvír alafenamíð er núkleótíðbakritahemill (NtRTI, *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*) og fosfónamídat forlyf tenófóvírs (2'-deoxýadenósín mónófosfat hliðstæða). Tenófóvír alafenamíð berst inn í frumur og vegna aukins stöðugleika í umfrymi og virkjun innan frumna fyrir tilstilli vatnsrofs af völdum catepsíns A er tenófóvír alafenamíð virkara en tenófóvír dísóproxíl fúmarat við mettun tenófóvírs í einkjarna blóðfrumum (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) eða öðrum HIV markfrumum eins og eitilfrumum og átfrumum. Innanfrumu tenófóvír er síðan fosfórýlerað yfir í lyfjafræðilega virka umbrotsefnið tenófóvír tvífosfat. Tenófóvír tvífosfat hamlar eftirmyndun HIV með innlimun í veiru DNA fyrir tilstilli HIV bakrita og stöðvar þannig lengingu DNA keðjunnar.

Tenófóvír er virkt gegn HIV-1, HIV-2 og HBV.

Virgni gegn veirum *in vitro*

Emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð sýndu samverkandi virgni gegn veirum í frumuræktun. Engin mótverkun (antagonism) kom fram gegn emtrícítabíni eða tenófóvír alafenamíði þegar þau voru notuð samhliða öðrum andretróveirulyfjum.

Áhrif emtrícítabíns gegn veirum voru metin gegn HIV-1 rannsóknarstofustofnum og við klínískar aðstæður í frumulínum eitilkímfrumna (lymphoblastoid cell lines), MAGI-CCR5 frumulínu og einkjarna blóðfrumum. Gildi 50% hrifstyrks (EC₅₀) emtrícítabíns voru á bilinu 0,0013 til 0,64 µM.

Emtrícítabín sýndi áhrif gegn veirum í frumurækt gagnvart HIV-1 greinum A, B, C, D, E, F og G (EC_{50} gildi voru á bilinu 0,007 til 0,075 μ M) og stofnsértæka virkni gegn HIV-2 (EC_{50} gildi voru á bilinu 0,007 til 1,5 μ M.)

Áhrif tenófóvír alafenamíðs gegn veirum voru metin gegn HIV-1 rannsóknarstofustofnum af undirgerð B og við klínískar aðstæður í frumulínum eitilímfrumna, einkjarna blóðfrumum, einkyrningum/átfrumum og CD4⁺-T eitilfrumum. EC_{50} gildi tenófóvír alafenamíðs voru á bilinu 2,0 til 14,7 nM. Tenófóvír alafenamíð sýndi áhrif gegn veirum í frumurækt gagnvart öllum HIV-1 flokkum (M, N og O), m.a. undirgerðum A, B, C, D, E, F og G (EC_{50} gildi voru á bilinu 0,10 til 12,0 nM) og sýndi virkni gegn HIV-2 (EC_{50} gildi voru á bilinu 0,91 til 2,63 nM).

Ónæmi

In vitro

Minnkað næmi fyrir emtrícítabíni tengist M184V/I stökkbreytingum í HIV-1 bakritum.

HIV-1 stofnar með minnkað næmi fyrir tenófóvíri alafenamíði tjá K65R stökkbreytingu í HIV-1 bakritum; auk þess hefur tímabundið orðið vart við K70E stökkbreytingu í HIV-1 bakritum.

Hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður

Í safngreiningu hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð gegn retróveirum áður og fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð (10 mg) sem gefin voru samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti í 3. stigs rannsóknum GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111, var framkvæmd arfgerðargreining á HIV-1 stofnum einangruðum úr plasma allra sjúklinga með HIV-1 RNA \geq 400 eintök/ml við staðfestan veirufraeðilegan meðferðarrest í viku 144 eða þegar hætt var snemma að taka rannsóknarlyfið. Út viku 144 varð vart við eina eða fleiri stökkbreytingu sem tengdust frumkomnu ónæmi gegn emtrícítabíni, tenófóvíri alafenamíði eða elvitegravíri í HIV-1 stofnum úr 12 af 22 sjúklingum með metanlegar arfgerðarupplýsingar í pörðum gögnum um grunngildi og einangraða stofna þar sem meðferð með E/C/F/TAF hafði ekki dugað (12 af 866 sjúklingum [1,4%]) samanborið við 12 af 20 einangruðum stofnum þar sem meðferð hafði ekki dugað hjá sjúklingum með metanlegar arfgerðarupplýsingar í hópnum sem fékk E/C/F/TDF (12 af 867 sjúklingum [1,4%]). Í E/C/F/TAF hópnum, voru þær stökkbreytingar sem fram komu M184V/I (n = 11) og K65R/N (n = 2) í bakritum og T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) og N155H (n = 2) í integrasa. Af þeim HIV-1 stofnum úr 12 sjúklingum sem mynduðu ónæmi í E/C/F/TDF hópnum, voru þær stökkbreytingar sem fram komu M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) og L210W (n=1) í bakritum og E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) og N155H/S (n = 3) í integrasa. Flestir HIV-1 stofnar úr sjúklingum í báðum meðferðarhópum sem mynduðu ónæmisstökkbreytingar gegn elvitegravíri í integrasa mynduðu einnig ónæmi gegn emtrícítabíni í bakritum.

Hjá sjúklingum með HIV sem eru samhliða sýktir af HBV

Í klínískri lyfjarannsókn á veirufraeðilega bældum HIV sjúklingum samhliða sýktir af langvinnri lifrabólgu B, sem fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð, gefið ásamt elvitegravíri og kóbísistati í samsettri töflu með föstum skammti (E/C/F/TAF) í 48 vikur (GS-US-292-1249, n = 72), uppfylltu 2 sjúklingar skilyrði fyrir ónæmisgreiningu. Engin skiptihvörf amínósýru sem tengdust ónæmi fyrir neinu innihaldsefna E/C/F/TAF komu fram hjá þessum 2 sjúklingum með HIV-1 eða HBV.

Krossónæmi hjá sjúklingum sem eru sýktir af HIV-1, hafa ekki fengið meðferð áður eða eru veirufraeðilega bældir

Veirur með M184V/I skiptihvarfið sem voru ónæmar fyrir emtrícítabíni höfðu krossónæmi fyrir lamívúdíni, en viðhéldu næmi sínu fyrir dídánósíni, stavúdíni, tenófóvíri og zídóvúdíni.

K65R og K70E stökkbreytingarnar valda skertu næmi fyrir abacavíri, dídánósíni, lamívúdíni, emtrícítabíni og tenófóvíri, en viðhéldu næmi sínu fyrir zídóvúdíni.

HIV-1 með fjölnúkleósaónæmi og tvöfalda innsetningu T69S stökkbreytingar eða með Q151M stökkbreytingaflóka, þ.m.t. K65R, sýndi skert næmi fyrir tenófóvír alafenamíði.

Klínískar upplýsingar

Engar rannsóknir á verkun og öryggi hafa verið gerðar hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður með Descovy.

Klínísk verkun Descovy var staðfest í rannsóknum á emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíði þegar það var gefið samhliða elvitegravíri og kóbístatíni sem tafla í fastri samsetningu með E/C/F/TAF.

HIV-1 sýktir sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Í rannsóknum GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1 annaðhvort til að fá emtrícítabín 200 mg og tenófóvír alafenamíð 10 mg (n = 866) einu sinni á dag eða emtrícítabín 200 mg + tenófóvír tvísóproxíl (sem fúmarat) 245 mg (n = 867) einu sinni á dag, hvort tveggja gefið með elvitegravíri 150 mg + kóbístatíni 150 mg sem samsett tafla með föstum skammti. Meðalgildi aldurs var 36 ár (bil: 18-76), 85% voru karlkyns, 57% voru hvítir, 25% voru svartir og 10% voru Asíubúar. Nítján prósent sjúklinga voru skráðir af spænskum/suður-amerískum uppruna. Meðalgildi HIV-1 RNA í blóðvökva við grunnildi var 4,5 log₁₀ eintök/ml (bil: 1,3-7,0) og 23% var með veirumagn við grunnildi sem nam > 100.000 eintök/ml. Meðalgildi CD4+ frumutalningar við grunnildi var 427 frumur/mm³ (bil: 0-1.360) og 13% voru með CD4+ frumutalningu < 200 frumur/mm³.

E/C/F/TAF sýndi tölfræðilega yfirburði varðandi að ná HIV-1 RNA < 50 eintök/ml þegar það var borið saman við E/C/F/TDF í viku 144. Hlutfallslegur munur var 4,2% (95% CI: 0,6% til 7,8%). Samansafnaðar niðurstöður meðferðar í vikum 48 og 144 koma fram í töflu 4.

Tafla 4: Samansafnaðar veirufræðilegar niðurstöður rannsókna GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 í vikum 48 og 144^{a,b}

| | Vika 48 | | Vika 144 | |
|---|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|------------------------|
| | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDF ^e (n = 867) | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDF (n = 867) |
| HIV-1 RNA < 50 eintök/ml | 92% | 90% | 84% | 80% |
| Meðferðarmunur | 2,0% (95% CI: -0,7% til 4,7%) | | 4,2% (95% CI: 0,6% til 7,8%) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml^c | 4% | 4% | 5% | 4% |
| Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48 eða 144 | 4% | 6% | 11% | 16% |
| Hætt að nota rannsóknarlyf vegna aukaverkunar eða dauða ^d | 1% | 2% | 1% | 3% |
| Hætt að nota rannsóknarlyf af öðrum ástæðum og síðasta fyrirbyggjandi HIV-1 RNA < 50 eintök/ml ^c | 2% | 4% | 9% | 11% |
| Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en rannsóknarlyfið notað | 1% | < 1% | 1% | 1% |
| Hlutfall (%) sjúklinga með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir undirflokki | | | | |
| Aldur | | | | |
| < 50 ár | 716/777 (92%) | 680/753 (90%) | 647/777 (83%) | 602/753 (80%) |
| ≥ 50 ár | 84/89 (94%) | 104/114 (91%) | 82/89 (92%) | 92/114 (81%) |
| Kyn | | | | |
| Karlkyns | 674/733 (92%) | 673/740 (91%) | 616/733 (84%) | 603/740 (81%) |
| Kvenkyns | 126/133 (95%) | 111/127 (87%) | 113/133 (85%) | 91/127 (72%) |
| Kynþáttur | | | | |
| Svartir | 197/223 (88%) | 177/213 (83%) | 168/223 (75%) | 152/213 (71%) |
| Aðrir en svartir | 603/643 (94%) | 607/654 (93%) | 561/643 (87%) | 542/654 (83%) |
| Veirumagn við grunnildi | | | | |
| ≤ 100.000 eintök/ml | 629/670 (94%) | 610/672 (91%) | 567/670 (85%) | 537/672 (80%) |
| > 100.000 eintök/ml | 171/196 (87%) | 174/195 (89%) | 162/196 (83%) | 157/195 (81%) |
| CD4+ frumutalning við grunnildi | | | | |
| < 200 frumur/mm ³ | 96/112 (86%) | 104/117 (89%) | 93/112 (83%) | 94/117 (80%) |
| ≥ 200 frumur/mm ³ | 703/753 (93%) | 680/750 (91%) | 635/753 (84%) | 600/750 (80%) |

| | Vika 48 | | Vika 144 | |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|------------------------|
| | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDF ^e (n = 867) | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDF (n = 867) |
| HIV-1 RNA < 20 eintök/ml | 84,4% | 84,0% | 81,1% | 75,8% |
| Meðferðarmunur | 0,4% (95% CI: -3,0% til 3,8%) | | 5,4% (95% CI: 1,5% til 9,2%) | |

E/C/F/TAF = elvitegravír/kóbísístat/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

E/C/F/TDF = elvitegravír/kóbísístat/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxil fúmarat

- a Tímabilið vika 48 er frá degi 294 til 377 (að þeim meðtöldum). Tímabilið vika 144 er frá degi 966 til 1049 (að þeim meðtöldum).
- b Í báðum rannsóknunum var sjúklingum skipt eftir HIV-1 RNA við grunnildi (≤ 100.000 eintök/ml, > 100.000 eintök/ml til ≤ 400.000 eintök/ml eða > 400.000 eintök/ml), eftir CD4+ frumutalningu (< 50 frumur/ μ l, 50-199 frumur/ μ l eða ≥ 200 frumur/ μ l) og eftir svæði (BNA eða utan BNA).
- c Að meðtöldum sjúklingum með ≥ 50 eintök/ml í viku 48 eða 144; sjúklinga sem hættu meðferð snemma vegna lítillar eða engrar verkunar; sjúklinga sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða engrar verkunar og sem voru með veirugildi ≥ 50 eintök/ml þegar meðferð var hætt.
- d Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð vegna aukaverkunar eða dauða á hvaða tímapunkti sem er frá degi 1 og út tímabilið ef engar veirufræðilegar upplýsingar lágu fyrir um meðferð á þessu tiltekna tímabili.
- e Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða engrar verkunar, t.d.drógu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni, o.s.frv.

Meðalaukning CD4+ frumutalningar frá grunnildi var 230 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem fengu E/C/F/TAF og 211 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem fengu E/C/F/TDF ($p = 0,024$) í viku 48 og 326 frumur/mm³ hjá sjúklingum meðhöndluðum með E/C/F/TAF og 305 frumur/mm³ hjá sjúklingum meðhöndluðum með E/C/F/TDF ($p = 0,06$) í viku 144.

Klínísk verkun Descovy hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður var einnig fengin úr rannsókn sem gerð var með emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíði (10 mg) sem voru gefin samhliða darúnavíri (800 mg) og kóbísístatí sem samsett tafla með föstum skammti (D/C/F/TAF). Í rannsókn GS-US-299-0102 var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá annaðhvort samsetningu með föstum skammti af D/C/F/TAF einu sinni á dag ($n = 103$) eða darúnavír og kóbísístat og emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxil fúmarat einu sinni á dag ($n = 50$). Hlutföll sjúklinga með HIV-1 RNA í blóðvökva < 50 eintök/ml og < 20 eintök/ml koma fram í töflu 5.

Tafla 5: Veirufræðilegar niðurstöður rannsóknar GS-US-299-0102 í viku 24 og 48^a

| | Vika 24 | | Vika 48 | |
|---|---------------------------------|---|---------------------------------|---|
| | D/C/F/TAF (n = 103) | Darúnavír, kóbísístat og emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxil fúmarat (n = 50) | D/C/F/TAF (n = 103) | Darúnavír, kóbísístat og emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxil fúmarat (n = 50) |
| HIV-1 RNA < 50 eintök/ml | 75% | 74% | 77% | 84% |
| Meðferðarmunur | 3,3% (95% CI: -11,4% til 18,1%) | | -6,2% (95% CI: -19,9% til 7,4%) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml^b | 20% | 24% | 16% | 12% |
| Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48 | 5% | 2% | 8% | 4% |
| Hætt að nota rannsóknarlyf vegna aukaverkunar eða dauða ^c | 1% | 0 | 1% | 2% |
| Hætt að nota rannsóknarlyf af öðrum ástæðum og síðasta fyrirbyggjandi HIV-1 RNA < 50 eintök/ml ^d | 4% | 2% | 7% | 2% |
| Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en rannsóknarlyfið notað | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | Vika 24 | | Vika 48 | |
|--|----------------------------------|---|----------------------------------|---|
| | D/C/F/TAF (n = 103) | Darúnavír, kóbísístat og emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat (n = 50) | D/C/F/TAF (n = 103) | Darúnavír, kóbísístat og emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat (n = 50) |
| HIV-1 RNA < 20 eintök/ml | 55% | 62% | 63% | 76% |
| Meðferðarmunur | -3,5% (95% CI: -19,8% til 12,7%) | | -10,7% (95% CI: -26,3% til 4,8%) | |

D/C/F/TAF = darúnavír/kóbísístat/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

a Tímabilið vika 48 er frá degi 294 til 377 (að þeim meðtöldum).

b Að meðtöldum sjúklingum með ≥ 50 eintök/ml í viku 48; sjúklingum sem hættu meðferð snemma vegna lítillar eða enngar verkunar; sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða enngar verkunar og sem voru með veirugildi ≥ 50 eintök/ml þegar meðferð var hætt.

c Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð vegna aukaverkunar eða dauða á hvaða tímabili sem er frá degi 1 og út tímabilið ef engar veirufræðilegar upplýsingar lágu fyrir um meðferð á þessu tiltekna tímabili.

d Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða enngar verkunar, t.d. drógu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni, o.s.frv.

HIV-1 sýktir, veirufræðilega bældir sjúklingar

Í rannsókn GS-US-311-1089 voru verkun og öryggi í tengslum við það að skipta úr emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíl fúmarati yfir í Descovy ásamt því að halda áfram töku þriðja andretróveirulyfsins metin í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn á veirufræðilega bældum fullorðnum einstaklingum sem voru sýktir af HIV-1 (n = 663). Sjúklingar verða að hafa hlotið stöðuga hömlun (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) með samanburðarmeðferð í a.m.k. 6 mánuði og verið með HIV-1 án ónæmissökkbreytinga í tengslum við efnisþætti emtrícítabíns eða tenófóvír alafenamíðs áður en þátttaka hófst í rannsókninni. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 annaðhvort til að skipta yfir í Descovy (n = 333), eða halda áfram meðferðaráætluninni við grunnildi með emtrícítabíni/tenófóvír dísóproxíl fúmarati (n = 330). Sjúklingum var skipt samkvæmt flokki þriðja lyfsins eftir fyrri meðferðaráætlun. Við grunnildi fengu 46% sjúklinga emtrícítabín/tenófóvír dísóproxíl fúmarat samhliða örvuðum próteasahemli og 54% sjúklinga fengu emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat samhliða óörvuðu þriðja lyfi.

Niðurstöður meðferðar úr rannsókn GS-US-311-1089 á 48 og 96 vikna tímabili koma fram í töflu 6.

Tafla 6: Veirufræðilegar niðurstöður úr rannsókn GS-US-311-1089 í vikum 48^a og 96^b

| | Vika 48 | | Vika 96 | |
|---|---|---|---|---|
| | Meðferðaráætlun með Descovy (n = 333) | Meðferðaráætlun með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíl fúmarati (n = 330) | Meðferðaráætlun með Descovy (n = 333) | Meðferðaráætlun með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíl fúmarati (n = 330) |
| HIV-1 RNA < 50 eintök/ml | 94% | 93% | 89% | 89% |
| Meðferðarmunur | 1,3% (95% CI: -2,5% til 5,1%) | | -0,5% (95% CI: -5,3% til 4,4%) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml^c | < 1% | 2% | 2% | 1% |
| Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48 eða 96 | 5% | 5% | 9% | 10% |
| Hætt að nota rannsóknarlyf vegna aukaverkunar eða dauða ^d | 2% | 1% | 2% | 2% |
| Hætt að nota rannsóknarlyf af öðrum ástæðum og síðasta fyrirliggjandi HIV-1 RNA < 50 eintök/ml ^c | 3% | 5% | 7% | 9% |

| | Vika 48 | | Vika 96 | |
|---|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| | Meðferðaráætlun með Descovy (n = 333) | Meðferðaráætlun með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíl fúmarati (n = 330) | Meðferðaráætlun með Descovy (n = 333) | Meðferðaráætlun með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíl fúmarati (n = 330) |
| Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en rannsóknarlyfið notað | < 1% | 0 | 0 | <1% |
| Hlutfall (%) sjúklinga með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir fyrri meðferðaráætlun | | | | |
| Örvaðir PI | 142/155 (92%) | 140/151 (93%) | 133/155 (86%) | 133/151 (88%) |
| Önnur þriðju lyf | 172/178 (97%) | 167/179 (93%) | 162/178 (91%) | 161/179 (90%) |

PI = próteasahemill

- Tímabilið vika 48 er frá degi 294 til 377 (að þeim meðtöldum).
- Tímabilið vika 96 er frá degi 630 til 713 (að þeim meðtöldum).
- Að meðtöldum sjúklingum með ≥ 50 eintök/ml í viku 48 eða viku 96; sjúklingum sem hættu meðferð snemma vegna lítillar eða enngar verkunar; sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða enngar verkunar og sem voru með veirugildi ≥ 50 eintök/ml þegar meðferð var hætt.
- Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð vegna aukaverkunar eða dauða á hvaða tímapunkti sem er frá degi 1 og út tímabilið ef engar veirufræðilegar upplýsingar lágu fyrir um meðferð á þessu tiltekna tímabili.
- Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða enngar verkunar, t.d.drógu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni o.s.frv.

Í rannsókn GS-US-311-1717 var sjúklingum, sem höfðu viðhaldið veirufræðilegri bælingu (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í a.m.k. 6 mánuði á meðferðaráætlun sem innihélt abacavíri/lamivúdín, slembiraðað í hlutfallinu 1:1 annaðhvort til að skipta yfir í Descovy við upphaf rannsóknarinnar (N = 280) ásamt því að halda áfram töku þriðja lyfsins, eða halda áfram sömu meðferðaráætlun með abacavíri/lamivúdíni (N = 276) við upphaf rannsóknar.

Sjúklingum var skipt samkvæmt flokki þriðja lyfsins í fyrri meðferðaráætlun. Við upphaf rannsóknar fengu 30% sjúklinga abacavír/lamivúdín samhliða örvuðum próteasahemli og 70% sjúklinga fengu abacavír/lamivúdín samhliða óörvuðu þriðja lyfi. Veirufræðilegur árangur í viku 48 var: meðferðaráætlun með Descovy: 89,7% (227 af 253 einstaklingum); meðferðaráætlun með abacavíri/lamivúdíni: 92,7% (230 af 248 einstaklingum). Í viku 48 reyndist meðferðaráætlun þar sem skipt var yfir í meðferð með Descovy ekki síðri meðferðaráætluninni með abacavíri/lamivúdíni sem var haldið áfram frá upphafi til að viðhalda HIV-1 RNA < 50 eintökum/ml.

HIV-1 sýktir sjúklingar með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi

Í rannsókn GS-US-292-0112 voru verkun og öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs metin í opinni klínískri lyfjarannsókn þar sem 242 HIV-1 sýktir sjúklingar með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi (eGFR_{CG}: 30-69 ml/mín.) skiptu yfir í emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð (10 mg) sem gefið var samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti. Sjúklingar voru veirufræðilega bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í a.m.k. 6 mánuði áður en skipt var yfir.

Meðalgildi aldurs var 58 ár (bil: 24-82) og 63 sjúklingar (26%) voru ≥ 65 ára. Sjötíu og níu prósent voru karlkyns, 63% voru hvítir, 18% voru svartir og 14% voru Asíubúar. Þrettán prósent sjúklinga voru skráðir af spænskum/suður-amerískum uppruna. Við grunnildi var miðgildi eGFR 56 ml/mín og 33% sjúklinga var með eGFR frá 30 til 49 ml/mín. Meðalgildi CD4+ frumutalningar við grunnildi var 664 frumur/mm³ (bil: 126-1.813).

Í viku 144 viðhéldu 83,1% (197/237 sjúklingar) HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir að skipt var yfir í emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð sem gefið var með elvitegravíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti.

Í rannsókn GS-US-292-1825 voru verkun og öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs, sem gefið var samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti, metin í eins arms, opinni, klínískri lyfjarannsókn hjá 55 HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á

lokastigi (eGFR_{CG} < 15 ml/mín.) sem höfðu verið í langvarandi blóðskilun í a.m.k. 6 mánuði áður en skipt var yfir í emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð sem gefið var með elvitegravíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti. Sjúklingar voru veirufræðilega bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í a.m.k. 6 mánuði áður en skipt var yfir.

Meðalaldur var 48 ára (bil 23-64). Sjötíu og sex prósent voru karlkyns, 82% voru svartir og 18% voru hvítir. Fimmtán prósent sjúklinga voru skráðir af spænskum/suður-amerískum uppruna. Meðalfjöldi CD4+ frumutalningar við grunnildi var 545 frumur/mm³ (bil 205-1473). Í viku 48 viðhéldu 81,8% (45/55 sjúklingar) HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir að skipt var yfir í emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð sem gefið var með elvitegravíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti. Engar klínískt marktækar breytingar komu fram í rannsóknum á fastandi fitugildum hjá sjúklingum sem skiptu yfir.

Sjúklingar sem eru samhliða sýktir af HIV og HBV

Í opinni rannsókn GS-US-292-1249 voru verkun og öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs, gefið með elvitegravíri og kóbísistati í samsettri töflu með föstum skammti (E/C/F/TAF) metin hjá fullorðnum sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV-1 og langvinnri lifrabólgu B. Sextíu og níu af sjúklingunum 72 fengu áður andretróveirulyf sem inniheldur TDF. Í upphafi meðferðar með E/C/F/TAF höfðu sjúklingarnir 72 verið HIV-bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í minnst 6 mánuði með eða án bælingar HBV DNA og höfðu tempraða lifrarstarfsemi. Meðalaldur var 50 ára (bil 28-67), 92% sjúklinga voru karlkyns, 69% voru hvítir, 18% voru svartir og 10% voru asískir. Meðalgildi CD4+ frumutalningar við grunnildi var 636 frumur/mm³ (bil 263-1498). Áttatíu og sex prósent sjúklinga (62/72) voru HBV bældir (HBV DNA < 29 a.e./ml) og 42% (30/72) voru HBeAg jákvæðir við grunnildi.

Af þeim sjúklingum sem voru HBeAg jákvæðir við grunnildi, náði 1/30 (3,3%) mótetnavendingu og mældist and-HBe í viku 48. Af þeim sjúklingum sem voru HBsAg jákvæðir við grunnildi, náðu 3/70 (4,3%) mótetnavendingu og mældist and-HBs í viku 48.

Í viku 48 viðhéldu 92% sjúklinga (66/72) HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir að hafa skipt yfir í emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð, gefið ásamt elvitegravíri og kóbísistati í samsettri töflu með föstum skammti. Meðalbreyting CD4+ frumutalningar frá grunnildi í viku 48 var -2 frumur/mm³. Nítíu og tvö prósent (66/72 sjúklingum) höfðu HBV DNA < 29 a.e./ml með því að nota greininguna vantar gögn = meðferðarrestur í viku 48. Af þeim 62 sjúklingum sem voru HBV bældir við grunnildi voru 59 áfram bældir og hjá 3 vantaði gögn. Af þeim 10 sjúklingum sem voru ekki HBV bældir við grunnildi (HBV DNA ≥ 29 a.e./ml), urðu 7 bældir, 2 voru áfram greinanlegir og hjá 1 vantaði gögn.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun E/C/F/TAF hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HIV/HBV sem ekki hafa áður fengið meðferð.

Breytingar á mælingum á beinþéttni

Í rannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður var emtrícítabín+tenófóvír alafenamíð, sem gefið var samhliða elvitegravíri+kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti sett í samhengi við minni minnkun á beinþéttni (BMD) samanborið við E/C/F/TDF eftir 144 vikur, samkvæmt tvíorkudofnunarmælingu (DXA) á mjöðmum (meðalbreyting: -0,8% samanborið við -3,4%, p < 0,001) og lendarhrygg (meðalbreyting: -0,9% samanborið við -3,0%, p < 0,001). Í annarri rannsókn var emtrícítabín+tenófóvír alafenamíð gefið samhliða darunavíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti einnig sett í samhengi við minniháttar minnkun á BMD (samkvæmt DXA-mælingu á mjöðmum og lendarhrygg) í 48 vikur samanborið við darunavír, kóbísistat, emtrícítabín og tenófóvír dísóproxíl fúmarat.

Í rannsókn hjá veirufræðilega bældum fullorðnum sjúklingum varð vart við framför hvað varðar BMD á 96 vikum eftir að skipt var yfir í meðferðaráætlun með Descovy úr meðferðaráætlun með TDF, samanborið við lágmarksbreytingar sem komu fram þegar meðferðaráætlun með TDF var haldið áfram samkvæmt DXA-mælingu á mjöðmum (meðalbreyting frá grunnildi 1,9 % samanborið við -0,3%, p < 0,001) og lendarhrygg (meðalbreyting frá grunnlínu 2,2% samanborið við -0,2%, p < 0,001).

Í rannsókn hjá veirufræðilega bældum fullorðnum sjúklingum breyttist BMD ekki marktækt á 48 vikum eftir að skipt var yfir í meðferðaráætlun með Descovy úr meðferðaráætlun með abacavíri/lamivúdíni, samanborið við þegar meðferðaráætlun með abacavíri/lamivúdíni var haldið áfram samkvæmt DXA-mælingu á mjöðmum (meðalbreyting frá grunnildi 0,3% samanborið við 0,2%, $p = 0,55$) og lendarhrygg (meðalbreyting frá grunnlínu 0,1% samanborið við $< 0,1\%$, $p = 0,78$).

Breytingar á mælingum á nýrnastarfsemi

Í rannsóknnum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður tengdist emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð, sem gefið var samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti í 144 vikur, minni áhrifum mæligilda á aukaverkanir á nýru (mælt sem eftir 144 vikna meðferð með eGFR_{CG} og hlutfalli próteins og kreatínins í þvagi og eftir 96 vikna meðferð með hlutfalli albúmíns og kreatínins í þvagi) samanborið við E/C/F/TDF. Í þær 144 vikur sem meðferðin stóð yfir hætti enginn þátttakandi notkun E/C/F/TAF vegna meðferðartengdra aukaverkana frá nýrum, samanborið við 12 þátttakendur sem hættu notkun E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

Í annarri rannsókn hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður tengdist emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð sem gefið var samhliða darúnavíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti minni áhrifum mæligilda á aukaverkanir á nýru eftir 48 vikna meðferð samanborið við darúnavír og kóbísistat sem gefið var ásamt emtrícítabíni/tenófóvír dísóproxíl fúmarati (sjá einnig kafla 4.4).

Í rannsókn hjá veirufræðilega bældum fullorðnum sjúklingum voru mælingar á píplupróteinmigu svipaðar hjá sjúklingum sem skiptu yfir í meðferðaráætlun með Descovy samanborið við sjúklinga sem héldu áfram meðferðaráætluninni við grunnildi með abacavíri/lamivúdíni. Í viku 48 var miðgildi hlutfallslegrar breytingar á hlutfalli milli retínólbíndandi próteins og kreatínins í þvagi 4% hjá Descovy hópnum og 16% hjá þeim sem héldu áfram meðferðaráætluninni með abacavíri/lamivúdíni, og hlutfall beta-2 míkroglóbúlíns í þvagi og kreatínins var 4% samanborið við 5%.

Börn

Í rannsókn GS-US-292-0106 voru verkun, öryggi og lyfjahvörf emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs metin í opinni rannsókn þar sem 50 HIV-1 sýktir unglingar sem höfðu ekki fengið meðferð áður fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð (10 mg), sem gefið var samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsett tafla með föstum skammti. Meðaltalsaldur sjúklinga var 15 ár (bil: 12-17) og 56% voru kvenkyns, 12% voru Asíubúar og 88% voru svartir. Við grunnildi var miðgildi HIV-1 RNA í blóðvökva 4,7 log₁₀ eintök/ml, miðgildi CD4+ frumutalningar var 456 frumur/mm³ (bil: 95-1.110) og miðgildi CD4+% var 23% (bil: 7-45%). Á heildina lítið voru 22% HIV-1 RNA > 100.000 eintök/ml í blóðvökva við grunnildi. Eftir 48 vikur náðu 92% (46/50) HIV-1 RNA < 50 eintök/ml, sem er svipað og hlutfall svörunar í rannsóknnum á HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð. Meðalgildi aukningar CD4+ frumutalningar frá grunnildi í viku 48 var 224 frumur/mm³. Ekkert nýtilkomið ónæmi greindist gegn E/C/F/TAF í viku 48.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknnum á Descovy hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð við HIV-1 sýkingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Emtrícítabín frásogast hratt og í miklum mæli eftir inntöku og næst hámarksplasmaþéttni 1 til 2 klst. eftir skömmtun. Eftir inntöku endurtekkinna skammta af emtrícítabíni hjá 20 HIV-1 sýktum einstaklingum, var hámarksstyrkur (C_{max}) emtrícítabíns í blóðvökva (meðaltal ± SD) við stöðugt ástand $1,8 \pm 0,7$ µg/ml og flatarmál undir þéttni-tíma ferli (AUC) í plasma á 24 klst. skammtatímabili var $10,0 \pm 3,1$ µg·klst./ml. Meðalgildi lágstyrks í blóðvökva við jafnvægi 24 klst. eftir inntöku var jafn eða meiri en meðalgildi IC90 *in vitro* fyrir virkni gegn HIV-1.

Altæk útsetning emtrícítabíns var óbreytt þegar emtrícítabín var gefið með mat.

Í kjölfar inntöku matar hjá heilbrigðum einstaklingum kom hámarksplasmaþéttni u.þ.b. 1 klst. eftir skömmtun fyrir tenófóvír alafenamíð sem gefið var sem F/TAF (25 mg) eða E/C/F/TAF (10 mg). Meðalgildi C_{max} og AUC_{last} , (meðaltal \pm SD) eftir fæðuneyslu eftir stakan 25 mg skammt af tenófóvír alafenamíði sem gefinn var sem Descovy voru $0,21 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ og $0,25 \pm 0,11$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$. Meðalgildi C_{max} og AUC_{last} eftir stakan 10 mg skammt af tenófóvír alafenamíði sem gefinn var sem E/C/F/TAF voru $0,21 \pm 0,10$ $\mu\text{g/ml}$ og $0,25 \pm 0,08$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$, í þessari röð.

Í samanburði við lyfjagjöf á fastandi maga leiddi lyfjagjöf tenófóvír alafenamíðs með mjög feitri máltíð (~ 800 kcal, 50% fita) til lækkunar á C_{max} tenófóvír alafenamíðs (15-37%) og hækkunar á AUC_{last} (17-77%).

Dreifing

Binding emtrícítabíns *in vitro* við plasmaprótein manna var < 4% og óháð styrk á bilinu 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$. Við hámarksplasmaþéttni var meðalhluftfall lyfjapéttni í plasma miðað við blóð ~ 1,0 og meðalhluftfall lyfjapéttni í sæði miðað við plasma var ~ 4,0.

Binding tenófóvírs *in vitro* við blóðvökvaprótein manna er < 0,7% og óháð styrk á bilinu 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. Binding tenófóvír alafenamíðs *ex vivo* við blóðvökvaprótein manna í sýnum sem safnað var í klínískum lyfjarannsóknum var 80%.

Umbrot

In vitro rannsóknir gefa til kynna að emtrícítabín hamli ekki CYP ensínum manna. Í kjölfar lyfjagjafar [^{14}C]emtrícítabíns kom skammturinn af emtrícítabíni allur fram í þvagi (~ 86%) og hægðum (~ 14%). Þrettán prósent af skammtinum komu fram í þvagi sem þrjú meint umbrotsefni. Umbrot emtrícítabíns fela meðal annars í sér oxun thíólllutans sem gefur af sér 3'-súlfoxíð díastereómera (~ 9% skammtsins) og tengingu við glúkúronsýru sem gefur af sér 2'-O-glúkúroníð (~ 4% skammtsins). Ekki var hægt að bera kennsl á nein önnur umbrotsefni.

Umbrot eru meginleið brotthvarfs tenófóvír alafenamíðs hjá mönnum og nemur > 80% af skammti til inntöku. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að tenófóvír alafenamíð umbrotnar í tenófóvír (megin umbrotsefni) fyrir tilstilli catepsíns A í einkjarna blóðfrumum (svo sem eitelfrumum og öðrum HIV-markfrumum) og átfrumum; og fyrir tilstilli carboxýlesterasa-1 í lifrarfrumum. *In vivo* er tenófóvír alafenamíð vatnsrofið innan frumna til þess að mynda tenófóvír (megin umbrotsefni) sem er fosfórýlerað í virka umbrotsefnið tenófóvír tvífosfat. Í klínískum lyfjarannsóknum á mönnum olli 10 mg skammtur til inntöku af tenófóvír alafenamíði (sem gefið var samhliða emtrícítabíni og elvitegravíri og kóbisistati) styrk tenófóvír tvífosfats sem var > 4-falt hærri í einkjarna blóðfrumum og > 90% lægri styrk tenófóvírs í blóðvökva en við 245 mg skammt til inntöku af tenófóvír tvísóproxíli (sem fúmarat) (gefið samhliða emtrícítabíni og elvitegravíri og kóbisistati).

In vitro umbrotnar tenófóvír alafenamíð ekki fyrir tilstilli CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6. Tenófóvír alafenamíð umbrotnar að afar litlu leyti fyrir tilstilli CYP3A4. Við samhliða lyfjagjöf með í meðallagi öflugum CYP3A prófunarörva, efavírenz, varð útsetning fyrir tenófóvír alafenamíði ekki fyrir verulegum áhrifum. Í kjölfar lyfjagjafar með tenófóvír alafenamíði reyndist [^{14}C]-geislavirkni tímaháð í blóðvökva og var tenófóvír alafenamíð það efni sem kom fram í mestu magni á fyrstu klukkustundunum og síðan þvagsýra það sem eftir var tímans.

Brotthvarf

Emtrícítabín skilst aðallega út um nýru og skammturinn endurheimtist allur í þvagi (u.þ.b. 86%) og saur (u.þ.b. 14%). Þrettán prósent af skammtinum af emtrícítabíni endurheimtist í þvagi sem þrjú umbrotsefni. Úthreinsun emtrícítabíns úr líkamanum var að meðaltali 307 ml/mín. Eftir inntöku er helmingunartími brotthvarfs emtrícítabíns u.þ.b. 10 klst.

Útskilnaður hreins tenófóvír alafenamíðs er aukaleið og hverfur < 1% af skammtinum burt með þvagi. Tenófóvír alafenamíð hverfur að mestu leyti brott í kjölfar umbrots yfir í tenófóvír. Tenófóvír alafenamíð og tenófóvír hafa miðgildi helmingunartíma í blóðvökva sem nemur 0,51 og 32,37 klst., í sömu röð. Tenófóvír hverfur brott úr líkamanum um nýru, bæði með gauklasíun og virkri pípluseytingu.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldur, kyn og kynþáttur

Ekki hefur komið í ljós marktækur klínískt mikilvægur mismunur á lyfjahvörfum emtrícítabíns eða tenófóvír alafenamíðs sem rekja má til aldurs, kyns eða kynþáttar.

Börn

Útsetning emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs (gefin samhliða elvitegravíri og kóbísistati) sem kom fram hjá 24 börnum á aldrinum 12 til < 18 ára sem fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð gefin samhliða elvitegravíri og kóbísistati í rannsókn GS-US-292-0106 var svipuð og útsetning sem kom fram hjá fullorðnum einstaklingum sem höfðu ekki áður fengið meðferð (Tafla 7).

Tafla 7: Lyfjahvörf emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs hjá unglingum og fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með lyfjum gegn retróveirum

| | Unglingar | | | Fullorðnir | | |
|--|------------------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|
| | FTC ^a | TAF ^b | TFV ^b | FTC ^a | TAF ^c | TFV ^c |
| AUC_{tau} (ng•klst./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 = elvitegravír/kóbísistat/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð fúmarat

FTC = emtrícítabín; TAF = tenófóvír alafenamíð fúmarat; TFV = tenófóvír

N/A = á ekki við

Upplýsingar koma fram sem meðalgildi (%CV).

a n = 24 unglingar (GS-US-292-0106); n = 19 fullorðnir (GS-US-292-0102)

b n = 23 unglingar (GS-US-292-0106, þýðisgreining á lyfjahvörfum)

c n = 539 (TAF) eða 841 (TFV) fullorðnir (GS-US-292-0111 og GS-US-292-0104, þýðisgreining á lyfjahvörfum)

Skert nýrnastarfsemi

Ekki varð vart við neinn klínískt marktækan mun á lyfjahvörfum tenófóvír alafenamíðs eða tenófóvírs hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlað CrCl ≥ 15 ml/mín. og < 30 ml/mín.) í 1. stigs rannsókn á tenófóvír alafenamíði. Í annarri 1. stigs rannsókn þar sem eingöngu var gefið emtrícítabín var meðaltal altækrar útsetningar fyrir emtrícítabíni hærra hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætluð CrCl < 30 ml/mín.) (33,7 µg•klst./ml) en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (11,8 µg•klst./ml). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætluð CrCl ≥ 15 ml/mín. og < 30 ml/mín.).

Útsetning fyrir emtrícítabíni og tenófóvíri hjá 12 sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð CrCl < 15 ml/mín.) sem voru í langvarandi blóðskilun og fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti (E/C/F/TAF) í rannsókn GS-US-292-1825 var marktækt hærri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum tenófóvír alafenamíðs kom fram hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í langvarandi blóðskilun samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Engin ný öryggisvandamál komu fram hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í langvarandi blóðskilun og fengu emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð samhliða elvitegravíri og kóbísistati sem samsetta töflu með föstum skammti (sjá kafla 4.8).

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf emtrícítabíns eða tenófóvír alafenamíðs hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð CrCl < 15 ml/mín.) sem ekki voru í langvarandi blóðskilun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf emtrícítabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi; hins vegar umbrotnar emtrícítabín ekki verulega fyrir tilstilli lifrarendisima svo skert lifrarstarfsemi ætti ekki að hafa mikil áhrif.

Ekki varð vart við klínískt marktækar breytingar á lyfjahvörfum tenófóvír alafenamíðs eða umbrotsefnis þess tenófóvírs hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi er heildarplasmaþéttni tenófóvír alafenamíðs og tenófóvírs lægri en sú sem kemur fram hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Þegar leiðrétt hefur verið fyrir próteinbindingu er plasmaþéttni óbundins (frítt) tenófóvír alafenamíðs hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi svipuð.

Samhliða sýking af völdum lifrabólguveiru B og/eða C

Lyfjahvörf emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs hafa ekki verið fyllilega metin hjá sjúklingum með samhliða sýkingu af völdum HBV og/eða HCV.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar um emtrícítabín benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Emtrícítabín hefur sýnt lítill krabbameinsvaldandi áhrif hjá músum og rottum.

Forklínískar rannsóknir á tenófóvír alafenamíði hjá rottum og hundum sýndu að bein og nýru eru megin marklíffæri hvað varðar eiturverkanir. Eiturverkun á bein kom fram sem minnkun BMD hjá rottum og hundum við útsetningu fyrir tenófóvíri sem var a.m.k. fjórum sinnum meiri en búast má við eftir lyfjagjöf Descovy. Örlítil íferð vefjakorna kom fram í augum hjá hundum við útsetningu fyrir tenófóvír alafenamíði og tenófóvíri sem nam u.þ.b. 4 og 17 sinnum meira, í sömu röð, en búist var við eftir lyfjagjöf með Descovy.

Tenófóvír alafenamíð reyndist ekki valda stökkbreytingum eða litningabrenslun í hefðbundnum prófum á eiturverkunum á erfðaeefni.

Þar sem útsetning fyrir tenófóvíri er minni hjá rottum og músum eftir lyfjagjöf með tenófóvír alafenamíði samanborið við tenófóvír tvísóproxíl fúmarat, voru rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum og rannsókn hjá rottum við og eftir fæðingu aðeins framkvæmdar með tenófóvír tvísóproxíl fúmarati. Engin sérstök hætta fyrir menn kom fram í hefðbundnum rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kaninum sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, þungun eða fóstur. Í eiturefnafræðisóknum á tenófóvír tvísóproxíl fúmarati minnkuðu hins vegar lífslíkur og þyngd unga við og eftir fæðingu við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Natríum kroskarmellósi
Magnesíum stearat

Filmuhúðun

Pólývínýl alkóhól
Títantvíoxíð
Makrógól 3350
Talkúm
Indigótín (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Lyfjaglas úr háþéttnipólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni með skrúfgangi, sem er fôðrað með hitainnsigliðu álpynnufôðri sem inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur. Hvert lyfjaglas inniheldur rakadrægt kísilgel og pólýester vafning.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fáanlegar: ytri öskjur sem innihalda 1 lyfjaglas með 30 filmuhúðuðum töflum og ytri öskjur sem innihalda 60 (2 lyfjaglös með 30) og 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. apríl 2016

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. febrúar 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ÁLETRUN Á LYFJAGLAS OG ÖSKJU**

1. HEITI LYFS

Descovy 200 mg/10 mg filmhúðaðar töflur
emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarati sem jafngildir 10 mg af tenófóvír alafenamíði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur

60 (2 lyfjaglös með 30) filmhúðaðar töflur
90 (3 lyfjaglös með 30) filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. **Geymið lyfjaglassið vel lokað.**

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1099/001 30 filmhúðaðar töflur
EU/1/16/1099/002 90 (3 lyfjaglös með 30) filmhúðaðar töflur
EU/1/16/1099/005 60 (2 lyfjaglös með 30) filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Descovy 200 mg/10 mg [Eingöngu á ytri umbúðum]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ÁLETRUN Á LYFJAGLAS OG ÖSKJU**

1. HEITI LYFS

Descovy 200 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarati sem jafngildir 25 mg af tenófóvír alafenamíði.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur

60 (2 lyfjaglös með 30) filmhúðaðar töflur
90 (3 lyfjaglös með 30) filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. **Geymið lyfjaglassið vel lokað.**

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1099/003 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1099/004 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1099/006 60 (2 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Descovy 200 mg/25 mg [Eingöngu á ytri umbúðum]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Descovy 200 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má að gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Descovy og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Descovy
3. Hvernig nota á Descovy
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Descovy
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Descovy og við hverju það er notað

Descovy inniheldur tvö virk efni:

- **emtrícítabín**, lyf gegn retróveirum af tegund sem kallast núkleósíða bakritahemill (NRTI).
- **tenófóvír alafenamíð**, lyf gegn retróveirum af tegund sem kallast núkleótíða bakritahemill (NtRTI).

Descovy hindrar virkni bakritaensímsins, sem er nauðsynlegt til þess að veiran geti fjölgað sér. Descovy dregur því úr fjölda HIV-veira í líkamanum.

Descovy til notkunar samhliða öðrum lyfjum er **til meðferðar við sýkingu af völdum alnæmisveiru 1 (HIV-1)** hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri, sem vega a.m.k. 35 kg.

2. Áður en byrjað er að nota Descovy

Ekki má nota Descovy

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir emtrícítabíni, tenófóvír alafenamíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 í fylgiseðlinum).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn þarf að hafa umsjón með þér meðan þú tekur Descovy.

Þetta lyf er ekki lækning við HIV-sýkingu. Meðan á töku Descovy stendur getur þú áfram fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma í tengslum við HIV-sýkingu.

Leitið ráða hjá læknum áður en Descovy er notað:

- Ef þú ert með lifrarkvilla eða hefur fengið lifrarsjúkdóm, þ.m.t. lifrarbólgu. Sjúklingar með lifrarsjúkdóm, þ.á m. langvinna lifrarbólgu B eða C, sem meðhöndlaðir eru með lyfjum gegn retróveirum, eru í aukinni hættu að fá alvarlegar, og hugsanlega banvænar, aukaverkanir í

lifur. Ef þú ert sýkt/ur af lifrabólgu B mun læknirinn íhuga vandlega hvaða meðferðaráætlun sé best fyrir þig.

Ef þú ert sýkt/ur af lifrabólgu B er hugsanlegt að lifrarkvillar versni eftir að þú hættir að nota Descovy. Ekki hætta að nota Descovy nema tala við lækninn: sjá kafla 3, *Ekki hætta að nota Descovy*.

- Verið getur að læknirinn ákveði að ávísa þér ekki Descovy ef veiran hefur tiltekna ónæmisstökkbreytingu þar sem það getur verið að Descovy dragi þá ekki nægilega úr fjölda HIV-veira í líkamanum.
- **Ef þú hefur verið með nýrnasjúkdóm eða ef rannsóknaniðurstöður hafa sýnt nýrnavandamál.** Læknirinn kann að biðja um blóðrannsóknir til að hafa eftirlit með því hvernig nýrun starfa þegar meðferð með Descovy hefst og meðan á henni stendur.

Meðan á notkun Descovy stendur

Þegar þú hefur notkun Descovy skaltu fylgjast með:

- **Merkjum um bólgu eða sýkingu**
- **Verkjum í liðum, stirðleika eða beinkvillum**

→ **Ef vart verður við einhver þessara einkenna skaltu láta lækninn tafarlaust vita.** Sjá frekari upplýsingar í kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*.

Hugsanlegt er að þú fái nýrnavandamál ef þú notar Descovy í langan tíma (sjá *Varnaðarorð og varúðarreglur*).

Börn og unglíngar

Ekki gefa lyf þetta börnum 11 ára eða yngri, eða sem vega minna en 35 kg. Notkun Descovy hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum 11 ára eða yngri.

Notkun annarra lyfja samhliða Descovy

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð. Descovy kann að valda milliverkunum við önnur lyf. Magn Descovy eða annarra lyfja í blóði kann að breytast vegna þessa. Þetta getur hindrað rétta virkni lyfjanna eða gert aukaverkanir verri. Í sumum tilfellum er hugsanlegt að læknirinn þurfi að aðlaga skammtinn eða athuga blóðgildin.

Lyf til meðferðar gegn sýkingu af völdum lifrabólgu B:

Þú skalt ekki taka Descovy með lyfjum sem innihalda:

- **tenófóvír alafenamíð**
- **tenófóvír tvísóproxíl**
- **lamivúdín**
- **adefóvír tvípívoxíl**

→ **Láttu lækninn vita** ef þú notar einhver af þessum lyfjum.

Önnur lyf:

Ræddu við lækninn ef þú notar:

- **sýklalyf**, notuð til að meðhöndla bakteríusýkingar, svo sem berkla, sem innihalda:
 - rifabútín, rifampisín og rifapentín
- **veirulyf**, notuð til að meðhöndla HIV:
 - emtrícítabín og típranavír

- **flogaveikilyf**, notuð til að meðhöndla flogaveiki, eins og:
 - karbamasepín, oxkarbazepín, fenóbarbítal og fenýtóín
- **jurtalyf**, notað við þunglyndi og kvíða, sem inniheldur:
 - jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

→ **Látið lækninn vita ef þessi eða einhver önnur lyf eru notuð.** Ekki má hætta meðferð án þess að hafa samband við lækninn.

Meðganga og brjóstgjöf

- Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.
- Láttu lækninn strax vita ef þú verður þunguð og fáðu upplýsingar hjá honum um mögulegan ávinning og áhættu af andretróveirumeðferðinni fyrir þig og barnið.

Ef þú hefur notað Descovy á meðgöngu, getur læknirinn óskað eftir reglulegum blóðrannsóknnum og öðrum rannsóknnum til að fylgjast með þroska barnsins. Hjá börnum mæðra sem tóku NRTI-lyf á meðgöngu, er ávinningur þess að nota vörn gegn HIV meiri en hættan á aukaverkunum.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Descovy stendur. Þetta er vegna þess að annað af virku efnunum í þessu lyfi skilst út í brjóstamjólkvenna.

Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf átt þú að **ræða það við lækninn eins fljótt og auðið er.**

Akstur og notkun véla

Descovy getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli meðan þú tekur Descovy,aktu þá ekki og stjórnaðu hvorki tækjum né vélum.

Descovy inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Descovy

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er:

Fullorðnir: ein tafla á dag, með eða án matar

Unglingar 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 35 kg: ein tafla á dag, með eða án matar

Ráðlagt er að tyggja ekki eða mylja töfluna vegna beisks bragðs.

Ef þú átt erfitt með að kyngja töflunni í heilu lagi máttu skipta henni í tvennt. Taktu báða helminga töflunnar hvorn á eftir öðrum til þess að fá allan skammtinn. Ekki geyma töfluna sem búið er að skipta.

Takið ávallt þann skammt sem læknirinn ráðleggur. Það er gert til þess að tryggja að lyfið hafi fulla verkun og til þess að draga úr líkum á þolmyndun gegn meðferðinni. Breytið ekki skammtinum nema samkvæmt fyrirráðum læknisins.

Ef þú ert í blóðskilun skaltu taka dagskammtinn af Descovy eftir að blóðskiluninni er lokið.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um af Descovy

Ef notaður er meiri en ráðlagður skammtur af Descovy er hugsanlega aukin hætt á aukaverkunum af lyfinu (sjá kafla 4 *Hugsanlegar aukaverkanir*).

Tafarlaust skal hafa samband við lækinn eða næstu bráðamóttöku til að fá ráðleggingar. Taktu töfluglasið með þér svo að þú getir sýnt hvað þú hefur notað.

Ef gleymist að nota Descovy

Mikilvægt er að gleyma engum skammti af Descovy.

Ef skammtur gleymist:

- **Ef þú tekur eftir því innan við 18 klst.** frá þeim tíma sem þú tekur Descovy vanalega inn, skaltu taka töfluna eins fljótt og mögulegt er. Taktu síðan næsta skammt eins og venjulega.
- **Ef þú tekur eftir því 18 klst. eða síðar** eftir þann tíma sem þú tekur Descovy vanalega inn skaltu ekki taka skammtinn sem sleppt var. Bíðið og takið næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef kastað er upp innan 1 klst. eftir að Descovy er tekið, skal taka aðra töflu.

Ekki hætta að nota Descovy

Ekki hætta að nota Descovy nema ræða við lækinn. Það að hætta meðferð með Descovy getur haft alvarleg áhrif á það hvernig síðari meðferð virkar. Ef notkun Descovy er hætt af einhverjum ástæðum skaltu ræða við lækinn áður en þú byrjar aftur að nota Descovy töflu.

Ef birgðir þínar af Descovy eru farnar að minnka skaltu biðja lækinn eða lyfjafræðinginn um meira. Þetta er mjög mikilvægt þar sem veirufjöldinn kann að aukast ef hætt er að nota lyfið, jafnvel aðeins í nokkra daga. Mögulegt er að erfiðara verði að meðhöndla sjúkdóminn í kjölfarið.

Ef þú ert bæði með HIV-sýkingu og lifrabólgu B er mjög mikilvægt að hætta ekki að taka Descovy án þess að ræða fyrst við lækinn. Þú getur þurft að fara í blóðprufur í nokkra mánuði eftir að meðferð er hætt. Hjá sumum sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulífur getur stöðvun meðferðar leitt til versunar lifrabólgu, sem getur reynst lífshættulegt.

→ **Segðu læknum tafarlaust** frá öllum nýjum eða óvenjulegum einkennum að meðferð lokinni, sérstaklega einkennum sem þú tengir við lifrabólgu B sýkinguna.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir: látið lækinn vita tafarlaust

- **Merki um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sem hafa áður fengið tækifærissýkingar (sýkingar sem koma fram hjá fólki með veiklað ónæmiskerfi) er hugsanlegt að einkenni um bólgu frá fyrri sýkingum komi fram fljótlega eftir að andretróveirumeðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir líkamanum kleift að berjast gegn sýkingum sem kunna að hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.

- **Sjálfsónæmisraskanir** (ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) geta einnig átt sér stað eftir að byrjað er að taka lyfið við HIV-sýkingu. Sjálfsónæmisraskanir kunna að koma fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hefst. Vertu á varðbergi fyrir einkennum um sýkingu eða öðrum einkennum á borð við:
 - slappleika í vöðvum
 - slappleika sem hefst í höndum og fótum og færirst svo upp að búknum
 - hjartsláttarónot, skjálfta eða ofvirkni

→ Ef vart verður við aukaverkanir sem lýst er hér að ofan skaltu láta lækinn vita tafarlaust.

Mjög algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ógleði

Algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- óeðlilegir draumar
- höfuðverkur
- sundl
- niðurgangur
- uppköst
- kviðverkir
- vindgangur
- útbrot
- þreyta

Sjaldgæfar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (*blóðleysi*)
- meltingarvandamál sem valda óþægindum eftir máltíðir (*meltingarónot*)
- þroti í andliti, á vörum, tungu eða hálsi (*ofsabjúgur*)
- kláði
- ofsakláði
- liðverkir

→ Látið lækinn vita ef aukaverkanir verða alvarlegar.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir meðan á HIV meðferð stendur

Tíðni eftirfarandi aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

- **Beinkvillar.** Sumir sjúklingar sem taka samsett lyf gegn retróveirum eins og Descovy kunna að þróa með sér beinsjúkdóm sem kallast *beindrep* (dauði beinvefs vegna skorts á aðveitu blóðs til beinsins). Taka þessarar tegundar lyfja um langt skeið, taka barkstera, áfengisdrykkja, mjög veiklað ónæmiskerfi og yfirþyngd eru hugsanlega nokkrir af mörgum áhættuþáttum hvað varðar þróun þessa sjúkdóms. Merki um beindrep eru:
 - stífleiki
 - óþægindi og verkir í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl)
 - erfiðleikar við hreyfingu

→ Gerið læknum viðvart ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Descovy

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og lyfjaglasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Descovy inniheldur

Virku innihaldsefni eru emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð. Hver Descovy filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarati, sem jafngildir 10 mg af tenófóvír alafenamíði.

Önnur innihaldsefni eru

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi, kroskarmellósi natríum, magnesíum stearat.

Filmuhúð:

Pólývínýl alkóhól, títantvíoxíð, makrógól 3350, talkúm, svart járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Descovy og pakkningastærðir

Descovy filmuhúðaðar töflur eru gráar, rétthyrndar töflur, þrykktar með „GSI“ á annarri hliðinni og tölunni „210“ á hinni.

Descovy er afgreitt í lyfjaglössum með 30 töflum (með rakadrægu kísilgeli sem geyma skal í lyfjaglasinu til að vernda töflurnar). Rakadræga kísilgelið er í sérstökum poka eða hylki og ekki á að gleypa það.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fánlegar: Ytri öskjur sem innihalda 1 lyfjaglas með 30 filmuhúðuðum töflum og ytri öskjur sem innihalda 60 (2 lyfjaglös með 30) og 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Descovy 200 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má að gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Descovy og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Descovy
3. Hvernig nota á Descovy
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Descovy
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Descovy og við hverju það er notað

Descovy inniheldur tvö virk efni:

- **emtrícítabín**, lyf gegn retróveirum af tegund sem kallast núkleósíða bakritahemill (NRTI).
- **tenófóvír alafenamíð**, lyf gegn retróveirum af tegund sem kallast núkleótíða bakritahemill (NtRTI).

Descovy hindrar virkni bakritaensímsins, sem er nauðsynlegt til þess að veiran geti fjölgað sér. Descovy dregur því úr fjölda HIV-veira í líkamanum.

Descovy til notkunar samhliða öðrum lyfjum er **til meðferðar við sýkingu af völdum alnæmisveiru 1 (HIV-1)** hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri, sem vega a.m.k. 35 kg.

2. Áður en byrjað er að nota Descovy

Ekki má nota Descovy

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir emtrícítabíni, tenófóvír alafenamíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 í fylgiseðlinum).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn þarf að hafa umsjón með þér meðan þú tekur Descovy.

Þetta lyf er ekki lækning við HIV-sýkingu. Meðan á töku Descovy stendur getur þú áfram fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma í tengslum við HIV-sýkingu.

Leitið ráða hjá læknum áður en Descovy er notað:

- Ef þú ert með lifrarkvilla eða hefur fengið lifrarsjúkdóm, þ.m.t. lifrarbólgu. Sjúklingar með lifrarsjúkdóm, þ.á m. langvinna lifrarbólgu B eða C, sem meðhöndlaðir eru með lyfjum gegn retróveirum, eru í aukinni hættu að fá alvarlegar, og hugsanlega banvænar, aukaverkanir í

lifur. Ef þú ert sýkt/ur af lifrabólgu B mun læknirinn íhuga vandlega hvaða meðferðaráætlun sé best fyrir þig.

Ef þú ert sýkt/ur af lifrabólgu B er hugsanlegt að lifrarkvillar versni eftir að þú hættir að taka Descovy. Ekki hætta að taka Descovy nema tala við lækninn: sjá kafla 3, *Ekki hætta að nota Descovy*.

- Verið getur að læknirinn ákveði að ávísa þér ekki Descovy ef veiran hefur tiltekna ónæmisstökkbreytingu þar sem það getur verið að Descovy dragi þá ekki nægilega úr fjölda HIV-veira í líkamanum.
- **Ef þú hefur verið með nýrnasjúkdóm eða ef rannsóknaniðurstöður hafa sýnt nýrnvandamál.** Læknirinn kann að biðja um blóðrannsóknir til að hafa eftirlit með því hvernig nýrun starfa þegar meðferð með Descovy hefst og meðan á henni stendur.

Meðan á töku Descovy stendur

Þegar þú hefur töku Descovy skaltu fylgjast með:

- **Merkjum um bólgu eða sýkingu**
- **Verkjum í liðum, stirðleika eða beinkvillum**

→ **Ef vart verður við einhver þessara einkenna skaltu láta lækninn tafarlaust vita.** Sjá frekari upplýsingar í kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir*.

Hugsanlegt er að þú fái nýrnvandamál ef þú tekur Descovy í langan tíma (sjá *Varnaðarorð og varúðarreglur*).

Börn og unglíngar

Ekki gefa lyf þetta börnum 11 ára eða yngri, eða sem vega minna en 35 kg. Notkun Descovy hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum 11 ára eða yngri.

Notkun annarra lyfja samhliða Descovy

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð. Descovy kann að valda milliverkunum við önnur lyf. Magn Descovy eða annarra lyfja í blóði kann að breytast vegna þessa. Þetta getur hindrað rétta virkni lyfjanna eða gert aukaverkanir verri. Í sumum tilfellum er hugsanlegt að læknirinn þurfi að aðlaga skammtinn eða athuga blóðgildin.

Lyf til meðferðar gegn sýkingu af völdum lifrabólgu B:

Þú skalt ekki taka Descovy með lyfjum sem innihalda:

- **tenófóvír alafenamíð**
- **tenófóvír tvísóproxíl**
- **lamivúdín**
- **adefóvír tvípívoxíl**

→ **Láttu lækninn vita** ef þú tekur einhver af þessum lyfjum.

Önnur lyf:

Ræddu við lækninn ef þú tekur:

- **sýklalyf**, notuð til að meðhöndla bakteríusýkingar, svo sem berkla, sem innihalda:
 - rifabútín, rifampisín og rifapentín

- **veirulyf**, notuð til að meðhöndla HIV:
 - emtrícítabín og típranavír
- **flogaveikilyf**, notuð til að meðhöndla flogaveiki, eins og:
 - karbamasepín, oxkarbazepín, fenóbarbítal og fenýtóín
- **jurtalyf**, notað við þunglyndi og kvíða, sem inniheldur:
 - jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

→ **Látið lækinn vita ef þessi eða einhver önnur lyf eru notuð.** Ekki má hætta meðferð án þess að hafa samband við lækinn.

Meðganga og brjóstgjöf

- Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.
- Láttu lækinn strax vita ef þú verður þunguð og fáðu upplýsingar hjá honum um mögulegan ávinning og áhættu af andretróveirumeðferðinni fyrir þig og barnið.

Ef þú hefur tekið Descovy á meðgöngu, getur lækinn óskað eftir reglulegum blóðrannsóknum og öðrum rannsóknum til að fylgjast með þroska barnsins. Hjá börnum mæðra sem tóku NRTI-lyf á meðgöngu, er ávinningur þess að nota vörn gegn HIV meiri en hættan á aukaverkunum.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Descovy stendur. Þetta er vegna þess að annað af virku efnunum í þessu lyfi skilst út í brjóstamjólkvenna.

Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf átt þú að **ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.**

Akstur og notkun véla

Descovy getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli meðan þú tekur Descovy,aktu þá ekki og stjórnaðu hvorki tækjum né vélum.

Descovy inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Descovy

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er:

Fullorðnir: ein tafla á dag, með eða án matar

Unglingar 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 35 kg: ein tafla á dag, með eða án matar

Ráðlagt er að tryggja ekki eða mylja töfluna vegna beisks bragðs.

Ef þú átt erfitt með að kyngja töflunni í heilu lagi máttu skipta henni í tvennt. Taktu báða helminga töflunnar hvorn á eftir öðrum til þess að fá allan skammtinn. Ekki geyma töfluna sem búið er að skipta.

Takið ávallt þann skammt sem lækinn ráðleggur. Það er gert til þess að tryggja að lyfið hafi fulla verkun og til þess að draga úr líkum á þolmyndun gegn meðferðinni. Breytið ekki skammtinum nema samkvæmt fyrir mælum læknisins.

Ef þú ert í blóðskilun skaltu taka dagskammtinn af Descovy eftir að blóðskiluninni er lokið.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um af Descovy

Ef tekinn er meiri en ráðlagður skammtur af Descovy er hugsanlega aukin hætt á aukaverkunum af lyfinu (sjá kafla 4 *Hugsanlegar aukaverkanir*).

Tafarlaust skal hafa samband við lækinn eða næstu bráðamóttöku til að fá ráðleggingar. Taktu töfluglasið með þér svo að þú getir sýnt hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Descovy

Mikilvægt er að gleyma engum skammti af Descovy.

Ef skammtur gleymist:

- **Ef þú tekur eftir því innan við 18 klst.** frá þeim tíma sem þú tekur Descovy vanalega inn, skaltu taka töfluna eins fljótt og mögulegt er. Taktu síðan næsta skammt eins og venjulega.
- **Ef þú tekur eftir því 18 klst. eða síðar** eftir þann tíma sem þú tekur Descovy vanalega inn skaltu ekki taka skammtinn sem sleppt var. Bíðið og takið næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef kastað er upp innan 1 klst. eftir að Descovy er tekið, skal taka aðra töflu.

Ekki hætta að taka Descovy

Ekki hætta að taka Descovy nema ræða við lækinn. Það að hætta meðferð með Descovy getur haft alvarleg áhrif á það hvernig síðari meðferð virkar. Ef notkun Descovy er hætt af einhverjum ástæðum skaltu ræða við lækinn áður en þú byrjar aftur að taka Descovy töflur.

Ef birgðir þínar af Descovy eru farnar að minnka skaltu biðja lækinn eða lyfjafræðinginn um meira. Þetta er mjög mikilvægt þar sem veirufjöldinn kann að aukast ef hætt er að nota lyfið, jafnvel aðeins í nokkra daga. Mögulegt er að erfiðara verði að meðhöndla sjúkdóminn í kjölfarið.

Ef þú ert bæði með HIV-sýkingu og lifrabólgu B er mjög mikilvægt að hætta ekki að taka Descovy án þess að ræða fyrst við lækinn. Þú getur þurft að fara í blóðprufur í nokkra mánuði eftir að meðferð er hætt. Hjá sumum sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulifur getur stöðvun meðferðar leitt til versunar lifrabólgu, sem getur reynst lífshættulegt.

→ **Segðu læknum tafarlaust** frá öllum nýjum eða óvenjulegum einkennum að meðferð lokinni, sérstaklega einkennum sem þú tengir við lifrabólgu B sýkinguna.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir: látið lækinn vita tafarlaust

- **Merki um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sem hafa áður fengið tækifærissýkingar (sýkingar sem koma fram hjá fólki með veiklað ónæmiskerfi) er hugsanlegt að einkenni um bólgu frá fyrri sýkingum komi fram fljótlega eftir að andretróveirumeðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir líkamanum kleift að berjast gegn sýkingum sem kunna að hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.

- **Sjálfsónæmisraskanir** (ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) geta einnig átt sér stað eftir að byrjað er að taka lyfið við HIV-sýkingu. Sjálfsónæmisraskanir kunna að koma fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hefst. Vertu á varðbergi fyrir einkennum um sýkingu eða öðrum einkennum á borð við:
 - slappleika í vöðvum
 - slappleika sem hefst í höndum og fótum og færast svo upp að búknum
 - hjartsláttarónot, skjálfta eða ofvirkni

→ Ef vart verður við aukaverkanir sem lýst er hér að ofan skaltu láta lækinn vita tafarlaust.

Mjög algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ógleði

Algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- óeðlilegir draumar
- höfuðverkur
- sundl
- niðurgangur
- uppköst
- kviðverkir
- vindgangur
- útbrot
- þreyta

Sjaldgæfar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (*blóðleysi*)
- meltingarvandamál sem valda óþægindum eftir máltíðir (*meltingarónot*)
- þroti í andliti, á vörum, tungu eða hálsi (*ofsabjúgur*)
- kláði
- ofsakláði
- liðverkir

→ Látið lækinn vita ef aukaverkanir verða alvarlegar.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir meðan á HIV meðferð stendur

Tíðni eftirfarandi aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

- **Beinkvillar.** Sumir sjúklingar sem taka samsett lyf gegn retróveirum eins og Descovy kunna að þróa með sér beinsjúkdóm sem kallast *beindrep* (dauði beinvefs vegna skorts á aðveitu blóðs til beinsins). Taka þessarar tegundar lyfja um langt skeið, taka barkstera, áfengisdrykkja, mjög veiklað ónæmiskerfi og yfirþyngd eru hugsanlega nokkrir af mörgum áhættuþáttum hvað varðar þróun þessa sjúkdóms. Merki um beindrep eru:
 - stífleiki
 - óþægindi og verkir í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl)
 - erfiðleikar við hreyfingu

→ Gerið læknum viðvart ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Descovy

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og lyfjaglasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Descovy inniheldur

Virku innihaldsefni eru emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð. Hver Descovy filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarati, sem jafngildir 25 mg af tenófóvír alafenamíði.

Önnur innihaldsefni eru

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi, kroskarmellósi natríum, magnesíum stearat.

Filmuhúð:

Pólývínýl alkóhól, títantvíoxíð, makrógól 3350, talkúm, indigótín (E132).

Lýsing á útliti Descovy og pakkningastærðir

Descovy filmuhúðaðar töflur eru bláar, rétthyrndar töflur, þrykktar með „GSI“ á annarri hliðinni og tölunni „225“ á hinni.

Descovy er afgreitt í lyfjaglössum með 30 töflum (með rakadrægu kísilgeli sem geyma skal í lyfjaglasinu til að vernda töflurnar). Rakadræga kísilgelið er í sérstökum poka eða hylki og ekki á að gleypa það.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fánlegar: Ytri öskjur sem innihalda 1 lyfjaglas með 30 filmuhúðuðum töflum og ytri öskjur sem innihalda 60 (2 lyfjaglös með 30) og 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.