

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Descovy 200 mg/10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 200 mg emtricitabīna (*emtricitabine*) un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 10 mg tenofovīra alafenamīda (*tenofovir alafenamide*).

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Pelēka, taisnstūra formas apvalkotā tablete, tās izmērs ir 12,5 mm x 6,4 mm, ar iespiestu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „210” otrā tabletes pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Descovy, kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem un pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg), kuriem ir cilvēka imūndeficīta vīrusa 1. tipa (HIV-1) infekcija (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Devas

Descovy jālieto, kā norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Descovy deva saskaņā ar trešo līdzekli HIV terapijas shēmā

Descovy deva	Trešais līdzeklis HIV terapijas shēmā (skatīt 4.5. apakšpunktu)
Descovy 200/10 mg reizi dienā	Atazanavīrs ar ritonavīru vai kobicistatu Darunavīrs ar ritonavīru vai kobicistatu ¹ Lopinavīrs ar ritonavīru
Descovy 200/25 mg	Dolutegravīrs, efavirenzis, maraviroks, nevirapīns, rilpivirīns, raltegravīrs

¹ Descovy 200/10 mg kombinācijā ar 800 mg darunavīra un 150 mg kobicistata, ko lietoja kā fiksētas devas kombinācijas tableti, tika pētīts iepriekš neārstētiem cilvēkiem, skatīt 5.1. apakšpunktu

Izlaistas devas

Ja pacients izlaidis Descovy devas lietošanu 18 stundu laikā kopš paredzētā lietošanas laika, pacientam jālieto Descovy deva, cik ātri vien iespējams, un tad jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam plānam. Ja pacients izlaidis Descovy devas lietošanu un ir pagājušas vairāk nekā 18 stundas kopš paredzētā lietošanas laika, pacientam deva ir jāizlaiž un jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam plānam.

Ja 1 stundas laikā pēc Descovy lietošanas pacientam sākas vemšana, jālieto otra tablete.

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešama Descovy devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nav nepieciešama Descovy devas pielāgošana pieaugušajiem vai pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg), kam paredzamais kreatinīna klīrenss (CrCl) ir ≥ 30 ml/min. Descovy lietošana ir jāpārtrauc pacientiem ar paredzamo CrCl, kas ārstēšanas laikā kļūst mazāks par 30 ml/min (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Descovy devas pielāgošana nav nepieciešama pieaugušajiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl < 15 ml/min), kuriem veic hronisku hemodialīzi; tomēr parasti ir jāizvairās no Descovy lietošanas šiem pacientiem, bet var lietot, ja tiek uzskatīts, ka iespējamais ieguvums ir lielāks par iespējamo risku (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Hemodialīzes dienā Descovy ir jālieto pēc hemodialīzes procedūras beigām.

Jāizvairās lietot Descovy pacientiem ar paredzamo CrCl ≥ 15 ml/min un < 30 ml/min vai < 15 ml/min, kuriem netiek veikta hroniska hemodialīze, jo Descovy drošums šajā populācijā nav pierādīts.

Dati nav pieejami, lai sniegtu ieteikumus par devām bērniem vecumā līdz 18 gadiem ar nieru slimību beigu stadijā.

Aknu darbības traucējumi

Nav nepieciešama Descovy devas pielāgošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Pediātriskā populācija

Descovy drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem vai ar ķermeņa masu < 35 kg, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Descovy tabletes jālieto reizi dienā kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rūgtās garšas dēļ ieteicams apvalkoto tableti nesakošļāt un nesasmalcināt.

Pacienti, kuri nespēj norīt veselu tableti, var sadalīt tableti uz pusēm un abas puses lietot vienu pēc otras, nodrošinot, ka visa deva tiek lietota nekavējoties.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti ar HIV un B vai C hepatīta vīrusa vienlaicīgu infekciju

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatīta infekciju, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un, iespējams, letālu aknu nevēlamo blakusparādību risks.

Descovy drošums un efektivitāte pacientiem, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV-1 un C hepatīta vīrusu (HCV), nav pierādīta.

Tenofovīra alafenamīds ir aktīvs pret B hepatīta vīrusu (HBV). Descovy terapijas pārtraukšana pacientiem, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV, var būt saistīta ar smagu, akūtu hepatīta paasinājumu. Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV, kuri pārtrauc Descovy lietošanu,

stingri jāuzrauga, veicot gan klīnisku, gan laboratorisku novērošanu vismaz vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Aknu slimība

Descovy drošums un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgām aknu slimībām nav pierādīta (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktus).

Pacientiem ar iepriekš pastāvošiem aknu darbības traucējumiem, tostarp hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy, CART*) laikā biežāk rodas aknu darbības novirzes, un tāpēc šie pacienti jāuzrauga atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem ir vērojamas aknu slimības pasliktināšanās pazīmes, jāapsver īslaicīgas vai pilnīgas ārstēšanas pārtraukšanas nepieciešamība.

Kermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Mitochondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

Nukleoz(t)īdu analogi var ietekmēt mitochondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitochondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktātēmija, hiperlipazēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleoz(t)īdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobakteriālas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Ziņots arī par imūnsistēmas reaktivācijas izraisītiem autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), tomēr ziņotais laiks līdz šādu traucējumu sākumam var būt atšķirīgs, un šie notikumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Pacienti, kuriem ir HIV-1 celmi ar mutācijām

Descovy nedrīkst lietot ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš ārstētiem pacientiem, kuriem ir HIV-1 celmi ar K65R mutāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Trīskārša nukleozīdu terapija

Ir saņemti ziņojumi par agrīnu, biežu viroloģiskās neveiksmes un rezistences rašanos, lietojot tenofovīra disoproksilu kombinācijā ar lamivudīnu un abakavīru, kā arī kombinācijā ar lamivudīnu un didanozīnu pēc shēmas reizi dienā. Tāpēc tādas pašas problēmas var paredzēt, ja Descovy lieto ar trešo nukleozīdu analogu.

Oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri saņem Descovy vai kādu citu pretretrovīrusu terapiju, vēl aizvien var rasties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas komplikācijas, tādēļ viņiem jāatrodas ar HIV saistītu slimību ārstēšanā pieredzējušu ārstu stingrā klīniskā uzraudzībā.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši CART, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Nefrotoksicitāte

Pēc zāļu reģistrācijas ziņots par nieru darbības traucējumiem, tostarp akūtu nieru mazspēju un proksimālu nieru tubulopātiju, lietojot tenofovīra alafenamīdu saturošas zāles. Nevar izslēgt iespējamu nefrotoksicitātes risku, kas rodas no hroniskas tenofovīra iedarbības mazās devās, tenofovīra alafenamīda lietošanas dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pirms Descovy terapijas vai uzsākot to, ieteicams visiem pacientiem novērtēt nieru darbību un klīniski atbilstoši uzraudzīt to visiem pacientiem arī terapijas laikā. Pacientiem, kuriem rodas klīniski nozīmīga nieru darbības pasliktināšanās vai ir proksimālās nieru tubulopātijas pazīmes, jāapsver Descovy lietošanas pārtraukšana.

Pacienti ar nieru slimību beigu stadijā, kuriem veic hronisku hemodialīzi

Parasti būtu jāizvairās no Descovy lietošanas pieaugušajiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl < 15 ml/min), kuriem veic hronisku hemodialīzi, bet var lietot šiem pacientiem, ja iespējamais ieguvums pārsniedz iespējamo risku (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pētījumā ar emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinētās tabletes veidā (E/C/F/TAF) ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl < 15 ml/min), kuriem tika veikta hroniska hemodialīze, efektivitāte saglabājās 48 nedēļas, taču emtricitabīna iedarbība bija ievērojami lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Lai gan netika identificētas jaunas drošuma problēmas, palielinātas emtricitabīna iedarbības ietekme nav noskaidrota (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

Descovy vienlaicīga lietošana ar noteiktiem pretkrampju līdzekļiem (piem., karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu), antimikobakteriāliem līdzekļiem (piem., rifampicīnu, rifabutīnu, rifapentīnu), asinszāli un HIV proteāzes inhibitoriem (PI), izņemot atazanavīru, lopinavīru un darunavīru, nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Descovy nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu, tenofovīra disoproksilu, emtricitabīnu, lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu.

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Descovy nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu, tenofovīra disoproksilu, emtricitabīnu, lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu.

Emtricitabīns

In vitro un zāļu farmakokinētiskās mijiedarbības klīniskajos pētījumos pierādīts, ka CYP mediētas mijiedarbības potenciāls starp emtricitabīnu un citām zālēm ir neliels. Emtricitabīna vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas eliminējas aktīvas tubulārās sekrēcijas ceļā, var izraisīt emtricitabīna un/vai vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrācijas palielināšanos. Zāles, kas pavājina nieru darbību, var izraisīt emtricitabīna koncentrācijas palielināšanos.

Tenofovīra alafenamīds

Tenofovīra alafenamīdu transportē P-glikoproteīns (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīns (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Zāles, kas spēcīgi ietekmē P-gp un BCRP aktivitāti, var izmainīt tenofovīra alafenamīda uzsūkšanos. Lietojot zāles, kas inducē P-gp aktivitāti (piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu), ir sagaidāma tenofovīra alafenamīda uzsūkšanās samazināšanās, kā rezultātā var samazināties tenofovīra alafenamīda koncentrācija plazmā, kas var izraisīt Descovy terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību. Lietojot Descovy vienlaicīgi ar citām zālēm, kas inhibē P-gp un BCRP aktivitāti (piem., kobicistatu, ritonavīru, ciklosporīnu), sagaidāma tenofovīra alafenamīda uzsūkšanās un koncentrācijas plazmā palielināšanās. Pamatojoties uz *in vitro* pētījuma datiem, nav paredzams, ka vienlaicīga tenofovīra alafenamīda un ksantīna oksidāzes inhibitoru (piem., febeksostata) lietošana palielinās tenofovīra sistēmisko iedarbību *in vivo*.

Tenofovīra alafenamīds nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6 inhibitors *in vitro*. Tas nav CYP3A inhibitors vai inducētājs *in vivo*. Tenofovīra alafenamīds ir OATP1B1 un OATP1B3 substrāts *in vitro*. Tenofovīra alafenamīda izkliedē ķermenī var ietekmēt OATP1B1 un OATP1B3 aktivitāte.

Citas mijiedarbības

Tenofovīra alafenamīds nav cilvēka uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 inhibitors *in vitro*. Nav zināms, vai tenofovīra alafenamīds ir citu UGT enzīmu inhibitors. Emtricitabīns neinhibēja nespecifiska UGT substrāta glikuronizācijas reakciju *in vitro*.

Mijiedarbības starp Descovy sastāvdaļām un iespējami vienlaicīgi lietotām zālēm norādītas 2. tabulā (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar „↑”, samazināšanās ar „↓”, bez izmaiņām ar „↔”). Aprakstītā mijiedarbība ir pamatota ar pētījumiem par Descovy vai Descovy sastāvdaļām, kas lietotas atsevišķi un/vai kombinācijā, vai atspoguļo iespējamo mijiedarbību, lietojot Descovy kopā ar citām zālēm.

2. tabula. Descovy atsevišķo sastāvdaļu un citu zāļu mijiedarbība

Zāles pēc terapeitiskajām grupām ¹	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ²	Ieteikumi lietošanai kopā ar Descovy
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Pretsēnīšu līdzekļi		
Ketokonazols Itrakonazols	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Descovy sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar ketokonazolu vai itrakonazolu, kas ir spēcīgi P-gp inhibitori, sagaidāma tenofovīra alafenamīda koncentrācijas plazmā palielināšanās.	Ieteicamā Descovy deva ir 200/10 mg reizi dienā.
Flukonazols Izavukonazols	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Descovy sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar flukonazolu vai izavukonazolu, iespējama tenofovīra alafenamīda koncentrācijas plazmā palielināšanās.	Lietot saskaņā ar vienlaicīgi lietoto pretretrovīrusu līdzekli (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Antimikobakteriālie līdzekļi		
Rifabutīns Rifampicīns Rifapentīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Descovy sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar rifampicīnu, rifabutīnu un rifapentīnu, kas visi ir P-gp inducētāji, iespējama tenofovīra alafenamīda koncentrācijas plazmā samazināšanās, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	Descovy vienlaicīga lietošana ar rifabutīnu, rifampicīnu vai rifapentīnu nav ieteicama.
Pretvīrusu līdzekļi C hepatīta ārstēšanai		
Ledipasvīrs (90 mg reizi dienā)/sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā), emtricitabīns (200 mg reizi dienā)/tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā) ³	Ledipasvīrs: AUC: ↑ 79% C _{max} : ↑ 65% C _{min} : ↑ 93% Sofosbuvīrs: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 29% Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ledipasvīra vai sofosbuvīra devas pielāgošana nav nepieciešama. Lietot saskaņā ar vienlaicīgi lietoto pretretrovīrusu līdzekli (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām¹	Ietekme uz zāļu līmeni. Videjās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos²	Ieteikumi lietošanai kopā ar Descovy
Ledipasvīrs (90 mg reizi dienā)/sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā), emtricitabīns (200 mg reizi dienā)/tenofovīra alafenamīds (25 mg reizi dienā) ⁴	<p>Ledipasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔</p>	Ledipasvīra vai sofosbuvīra devas pielāgošana nav nepieciešama. Lietot saskaņā ar vienlaicīgi lietoto pretretrovīrusu līdzekli (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā)/velpatasvīrs (100 mg reizi dienā)/emtricitabīns (200 mg reizi dienā)/tenofovīra alafenamīds (10 mg vienu reizi dienā) ³	<p>Sofosbuvīrs: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58%</p> <p>Velpatasvīrs: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60%</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%</p>	Sofosbuvīra, velpatasvīra vai voksilaprevīra devas pielāgošana nav nepieciešama. Lietot saskaņā ar vienlaicīgi lietoto pretretrovīrusu līdzekli (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām ¹	Ietekme uz zāļu līmeni. Videjās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ²	Ieteikumi lietošanai kopā ar Descovy
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg reizi dienā) ⁷ /emtricitabīns (200 mg reizi dienā)/tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā) ⁴	<p>Sofosbuvīrs AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27%</p> <p>Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔</p> <p>Voksilaprevīrs: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92%</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%</p>	
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg reizi dienā) ⁷ /emtricitabīns (200 mg reizi dienā)/tenofovīra alafenamīds (25 mg reizi dienā) ⁴	<p>Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voksilaprevīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%</p>	Sofosbuvīra, velpatasvīra vai voksilaprevīra devas pielāgošana nav nepieciešama. Lietot Descovy saskaņā ar vienlaicīgi lietoto pretretrovīrusu līdzekļi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām ¹	Ietekme uz zāļu līmeni. Videjās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ²	Ieteikumi lietošanai kopā ar Descovy
PRETRETROVĪRUSU ZĀLES		
HIV proteāzes inhibitori		
Atazanavīrs/kobicistats (300 mg/150 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (10 mg)	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 80% Atazanavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ieteicamā Descovy deva ir 200/10 mg reizi dienā.
Atazanavīrs/ritonavīrs (300/100 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (10 mg)	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ 91% C _{max} : ↑ 77% Atazanavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ieteicamā Descovy deva ir 200/10 mg reizi dienā.
Darunavīrs/kobicistats (800/150 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (25 mg reizi dienā) ⁵	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 224% C _{max} : ↑ 216% C _{min} : ↑ 221% Darunavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ieteicamā Descovy deva ir 200/10 mg reizi dienā.
Darunavīrs/ritonavīrs (800/100 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā)	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% Darunavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ieteicamā Descovy deva ir 200/10 mg reizi dienā.
Lopinavīrs/ritonavīrs (800/200 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā)	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 119% Lopinavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ieteicamā Descovy deva ir 200/10 mg reizi dienā.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām ¹	Ietekme uz zāļu līmeni. Videjās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ²	Ieteikumi lietošanai kopā ar Descovy
Tipranavīrs/ritonavīrs	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Descovy sastāvdaļām. Tipranavīrs/ritonavīrs izraisa P-gp indukciju. Lietojot tipranavīru/ritonavīru kombinācijā ar Descovy, sagaidāma tenofovīra alafenamīda iedarbības samazināšanās.	Vienlaicīga lietošana ar Descovy nav ieteicama.
Citi proteāzes inhibitori	Iedarbība nav zināma.	Nav pieejami dati, lai sniegtu ieteikumus par devām vienlaicīgai lietošanai ar citiem proteāzes inhibitoriem.
Citi HIV pretretrovīrusu līdzekļi		
Dolutegravīrs (50 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā) ³	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ieteicamā Descovy deva ir 200/25 mg reizi dienā.
Rilpivirīns (25 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (25 mg reizi dienā)	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ieteicamā Descovy deva ir 200/25 mg reizi dienā.
Efavirenz (600 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (40 mg reizi dienā) ⁴	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	Ieteicamā Descovy deva ir 200/25 mg reizi dienā.
Maraviroks Nevirapīns Raltegravīrs	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Descovy sastāvdaļām. Nav sagaidāms, ka tenofovīra alafenamīda iedarbību ietekmēs maraviroks, nevirapīns vai raltegravīrs, un nav arī sagaidāms, ka tiks ietekmēti vielmaiņas un izvadīšanas ceļi, kas attiecas uz maraviroku, nevirapīnu vai raltegravīru.	Ieteicamā Descovy deva ir 200/25 mg reizi dienā.
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Okskarbazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Descovy sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar okskarbazepīnu, fenobarbitālu vai fenitoīnu, kas visi ir P-gp inducētāji, iespējama tenofovīra alafenamīda koncentrācijas plazmā samazināšanās, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	Descovy vienlaicīga lietošana ar okskarbazepīnu, fenobarbitālu vai fenitoīnu nav ieteicama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām ¹	Ietekme uz zāļu līmeni. Videjās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ²	Ieteikumi lietošanai kopā ar Descovy
Karbamazepīns (titrēts no 100 mg līdz 300 mg divas reizes dienā), emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds (200 mg/25 mg reizi dienā) ^{5,6}	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% Lietojot vienlaicīgi ar karbamazepīnu, kas ir P-gp inducētājs, notiek tenofovīra alafenamīda koncentrācijas plazmā samazināšanās, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	Descovy vienlaicīga lietošana ar karbamazepīnu nav ieteicama.
ANTIDEPRESANTI		
Sertralīns (50 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā) ³	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralīns: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	Sertralīna devas pielāgošana nav nepieciešama. Lietot saskaņā ar vienlaicīgi lietoto pretretrovīrusu līdzekli (skatīt 4.2. apakšpunktu).
AUGU IZCELSMES ZĀLES		
Asinszāle (<i>hypericum perforatum</i>)	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Descovy sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar asinszāli, kas ir P-gp inducētājs, iespējama tenofovīra alafenamīda koncentrācijas plazmā samazināšanās, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	Descovy vienlaicīga lietošana ar asinszāli nav ieteicama.
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Descovy sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar ciklosporīnu, kas ir spēcīgs P-gp inhibitors, sagaidāma tenofovīra alafenamīda koncentrācijas plazmā palielināšanās.	Ieteicamā Descovy deva ir 200/10 mg reizi dienā.
PERORĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Norgestimāts (0,180/0,215/0,250 mg reizi dienā), etinilestradiols (0,025 mg reizi dienā), emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds (200/25 mg reizi dienā) ⁵	Norelgestromīns: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrels: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiols: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Norgestimāta/etinilestradiola devas pielāgošana nav nepieciešama. Lietot Descovy saskaņā ar vienlaicīgi lietoto pretretrovīrusu līdzekli (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām ¹	Ietekme uz zāļu līmeni. Videjās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ²	Ieteikumi lietošanai kopā ar Descovy
NOMIERINOŠIE/MIEGA LĪDZEKĻI		
Perorāli lietots midazolāms (2,5 mg vienreizējā deva), tenofovīra alafenamīds (25 mg reizi dienā)	Midazolāms: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Midazolāma devas pielāgošana nav nepieciešama. Lietot saskaņā ar vienlaicīgi lietoto pretretrovīrusu līdzekli (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Intravenozi lietots midazolāms (1 mg vienreizējā deva), tenofovīra alafenamīds (25 mg reizi dienā)	Midazolāms: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Norādītās devas tiek lietotas klīniskajos zāļu mijiedarbības pētījumos.

² Ja ir pieejami dati no zāļu mijiedarbības pētījumiem.

³ Pētījumā tika izmantota elvitegravīra/kobicistata/emtricitabīna/tenofovīra alafenamīda fiksētas devas kombinācijas tablete.

⁴ Pētījumā tika izmantota emtricitabīna/rilpivirīna/tenofovīra alafenamīda fiksētas devas kombinācijas tablete.

⁵ Pētījumā tika izmantots Descovy.

⁶ Emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds šajā pētījumā tika lietots kopā ar uzturu.

⁷ Pētījums veikts ar papildu voksilaprevīra 100 mg devu, lai sasniegtu voksilaprevīra koncentrāciju, kāda ir sagaidāma pacientiem ar HCV infekciju.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav veikti atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi par Descovy vai šo zāļu sastāvdaļu lietošanu sievietēm grūtniecības laikā. Dati par tenofovīra alafenamīda lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Tomēr dati par lielu skaitu (vairāk kā 1 000 grūtniecības iznākumu) sievietēm grūtniecības laikā neuzrāda ne emtricitabīna radītas malformācijas, ne toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu emtricitabīna kaitīgu ietekmi saistītu ar auglības parametriem, grūtniecību, augļa attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību. Tenofovīra alafenamīda pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu ietekmi uz auglības parametriem, grūtniecību vai augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Descovy lietošana grūtniecības laikā pieļaujama tikai tad, ja iespējamais ieguvums atsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tenofovīra alafenamīds izdalās cilvēka pienā. Emtricitabīns izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem novērots, ka tenofovīrs izdalās pienā.

Informācija par emtricitabīna un tenofovīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama. Tāpēc Descovy nav ieteicams barošanas ar krūti laikā.

Lai izvairītos no HIV pārnesanas zīdāinim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par Descovy iedarbību uz fertilitāti cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda emtricitabīna vai tenofovīra alafenamīda ietekmi uz pārošanās vai fertilitātes parametriem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Descovy maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar Descovy ziņots par reiboni.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamo blakusparādību vērtējuma pamatā ir dati par drošumu no visiem 2. un 3. fāzes pētījumiem, kuros zāles, kas satur emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu, saņēma ar HIV-1 inficēti pacienti, un uz pēcreģistrācijas pieredzi. Klīniskajos pētījumos ar iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem, kuri līdz 144. nedēļai saņēma emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti 150 mg elvitegravīra/150 mg kobicistata/200 mg emtricitabīna/10 mg tenofovīra alafenamīdu (fumarāta veidā) (E/C/F/TAF), visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija caureja (7%), slikta dūša (11%), un galvassāpes (6%).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

3. tabulā minētās nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši ķermeņa orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$).

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā¹

Sastopamības biežums	Blakusparādība
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk:	anēmija ²
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Bieži:	neparasti sapņi
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	galvassāpes, reibonis
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	slikta dūša
Bieži:	caureja, vemšana, sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās
Retāk:	dispepsija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži:	izsitumi
Retāk:	angioneirotiskā tūska ^{3,4} , nieze, nātrene ⁴
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Retāk:	artralģija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži:	nespēks

¹ Izņemot angioedēmu, anēmiju un nātreni (skatīt 2., 3. un 4. zemsvītras piezīmi), visas nevēlamas blakusparādības tika konstatētas klīniskajos pētījumos ar zālēm, kas saturēja F/TAF. Šie biežumi tika novēroti 3. fāzes E/C/F/TAF klīniskajos pētījumos ar 866 iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem 144 ārstēšanas nedēļās (GS-US-292-0104 un GS-US-292-0111).

² Šo nevēlamo blakusparādību nenovēroja klīniskajos pētījumos ar zālēm, kas saturēja F/TAF, bet novēroja emtricitabīna klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas pieredzē, lietojot kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm.

³ Šo nevēlamo blakusparādību novēroja pēcreģistrācijas novērošanas laikā, lietojot emtricitabīnu saturošas zāles.

⁴ Šo nevēlamo blakusparādību novēroja pēcreģistrācijas novērošanas laikā, lietojot tenofovīra alafenamīdu saturošas zāles

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), tomēr ziņotais laiks līdz šādu traucējumu sākumam var būt atšķirīgs, un šie notikumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze

Zināts par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai CART iedarbībai. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratoriski nosakāmo lipīdu raksturlielumu izmaiņas

Pētījumos ar iepriekš neārstētiem pacientiem abās ārstēšanas grupās, gan tajā, kurā saņēma tenofovīra alafenamīda fumarātu saturošas zāles, gan tajā, kurā saņēma tenofovīra disoproksila fumarātu saturošas zāles, 144. nedēļā novērota augstāka šādu lipīdu raksturlielumu koncentrācija tukšā dūšā: kopējais holesterīns, tiešais zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) un augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) holesterīns un triglicerīdi. Šo raksturlielumu pieauguma mediāna 144. nedēļā no sākotnējā E/C/F/TAF grupā bija lielāka nekā elvitegravīra 150 mg/kobicistata 150 mg/emtricitabīna 200 mg/tenofovīra disoproksila (fumarāta) 245 mg (E/C/F/TDF) grupā ($p < 0,001$, vērtējot starp ārstēšanas grupām konstatētās atšķirības tukšā dūšā noteiktā kopējā holesterīna, tiešā ZBL un ABL holesterīna un triglicerīdu koncentrācijā). Izmaiņu mediāna (Q1, Q3), vērtējot kopējā holesterīna un ABL holesterīna attiecību 144. nedēļā no sākotnējā, bija 0,2 (-0,3; 0,7) E/C/F/TAF grupā un 0,1 (-0,4; 0,6) E/C/F/TDF grupā ($p = 0,006$, vērtējot starp ārstēšanas grupām konstatētās atšķirības).

Pētījumā pacientiem ar vīrusu nomākumu, nomainot zāles no emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāta uz Descovy, turpinot saņemt trešo pretretrovīrusu līdzekli (pētījums GS-US-311-1089), Descovy grupā tika novērots pieaugums tukšā dūšā noteiktos lipīdu rādītājos – kopējais holesterīns, tiešais ZBL holesterīns un triglicerīdi, savukārt emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāta grupā novēroja nelielas izmaiņas no sākotnējā ($p \leq 0,009$ atšķirība starp grupām no sākotnējā). Tika novērotas nelielas izmaiņas no sākotnējā tukšā dūšā noteiktā ABL holesterīna un glikozes mediānās vērtībās un tukšā dūšā noteiktā kopējā holesterīna un ABL holesterīna attiecībā jebkurā ārstēšanas grupā 96. nedēļā. Nevienas izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Pētījumā pieaugušiem pacientiem ar vīrusu nomākumu, nomainot zāles no abakavīra/lamivudīna uz Descovy, turpinot saņemt trešo pretretrovīrusu līdzekli (pētījums GS-US-311-1717), tika novērotas nelielas izmaiņas lipīdu rādītājos.

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda drošums vērtēts 96 nedēļu garumā atklātā klīniskajā pētījumā (GS-US-292-0106), kurā ar HIV-1 inficēti iepriekš neārstēti pediātriskie pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem saņēma emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kombinācijā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti. Drošuma profils 50 pacientiem pusaudžu vecumā, kuri saņēma emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu, bija līdzīgs kā pieaugušajiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Citas īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda drošums vērtēts 144 nedēļu garumā atklātā klīniskajā pētījumā (GS-US-292-0112), kurā 248 ar HIV-1 inficēti iepriekš neārstēti pacienti ($n = 6$) vai pacienti ar vīrusu nomākumu ($n = 242$) ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (pēc Kokrofta-Golta metodes paredzamais glomerulārās filtrācijas ātrums [$aGF\dot{A}_{KG}$]: 30-69 ml/min) saņēma emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kombinācijā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti. Drošuma raksturlielumi pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem bija līdzīgi kā pacientiem ar normālu nieru darbību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda kombinācijas drošums tika novērtēts 48 nedēļas vienas grupas, atklātā klīniskajā pētījumā (GS-US-292-1825), kurā 55 pacienti ar HIV-1 infekciju, viroloģisku supresiju un nieru slimību beigu stadijā ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min), kas saņēma hronisku hemodialīzi, tika ārstēti ar emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kombinācijā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinētās tabletes veidā. Netika identificētas jaunas drošuma problēmas pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kuri saņēma hronisku hemodialīzi un kuri lietoja emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinētās tabletes veidā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda kombinācijas ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tabletes drošums (elvitegravīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds [E/C/F/TAF]) vērtēts 72 pacientiem ar HIV/HBV vienlaicīgu infekciju, kuriem veica HIV ārstēšanu atklātā klīniskajā pētījumā (GS-US-292-1249) līdz 48. nedēļai, kad pacienti no citas pretretrovīrusu shēmas (kas ietvēra tenofovīra disoproksila fumarātu [TDF] 69 no 72 pacientiem) tika pārcelti uz E/C/F/TAF. Pamatojoties uz šiem ierobežotajiem datiem, emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda drošuma raksturlielumi pacientiem ar HIV/HBV vienlaicīgu infekciju, lietojot kombinācijā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinācijas tabletes veidā, bija līdzīgi kā pacientiem ar HIV-1 monoinfekciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaklinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ja notiek pārdozēšana, jāuzrauga, vai pacientam nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšana Descovy pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus uzturošus pasākumus, arī organisma stāvokļa svarīgāko rādītāju uzraudzīšanu un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu.

Emtricitabīnu var izvadīt no organisma hemodialīzes ceļā; 3 stundas ilgā dialīzē, kas sāka 1,5 stundu laikā pēc emtricitabīna lietošanas, var izvadīt aptuveni 30% no emtricitabīna devas. Tenofovīru var efektīvi izvadīt no organisma hemodialīzes ceļā, un ekstrakcijas koeficients ir aptuveni 54%. Nav zināms, vai emtricitabīnu un tenofovīru var izvadīt ar peritoneālo dialīzi.

5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzeklis sistēmiskai lietošanai; pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas. ATĶ kods: J05AR17.

Darbības mehānisms

Emtricitabīns ir nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI) un 2'-deзокscitidīna nukleozīdu analogs. Emtricitabīnu fosforilē šūnu enzīmi, veidojot emtricitabīna trifosfātu. Emtricitabīna trifosfāts inhibē HIV replikāciju, ar HIV reversās transkriptāzes (RT) starpniecību iekļaujoties vīrusa dezoksiribonukleīnskābē (DNS), izraisot DNS ķēdes pārrāvumu. Emtricitabīns darbojas pret HIV-1, HIV-2 un HBV.

Tenofovīra alafenamīds ir nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NtRTI) un tenofovīra (2'-deзокsiadenozīna monofosfāta analogs) fosfonamidāta priekšzāles. Tenofovīra alafenamīds spēj iekļūt šūnās un, tā kā tam raksturīga lielāka stabilitāte plazmā un intracelulāra aktivācija,

hidrolizējoties A katepsīna ietekmē, tas efektīvāk nekā tenofovīra disoproksila fumarāts spēj koncentrēt tenofovīru perifēro asiņu mononukleārajās šūnās (PAMŠ) vai HIV mērķšūnās, arī limfocītos un makrofāgos. Pēc tam šūnā esošais tenofovīrs tiek fosforilēts līdz farmakoloģiski aktīvajam metabolītam tenofovīra difosfātam. Tenofovīra difosfāts inhibē HIV replikāciju, ar HIV RT starpniecību iekļaujoties vīrusa DNS un izraisot DNS ķēdes pārrāvumu.

Tenofovīrs darbojas pret HIV-1, HIV-2 un HBV.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Emtricitabīns un tenofovīra alafenamīds uzrādīja sinerģisku pretvīrusu iedarbību šūnu kultūrā. Lietojot emtricitabīnu vai tenofovīra alafenamīdu kopā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, netika novērots antagonisms.

Emtricitabīna pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijā un klīniski iegūtiem HIV-1 izolātiem tika novērtēta limfoblastoīdu šūnu līnijās, MAGI CCR5 šūnu līnijā un perifēro asiņu mononukleārajās šūnās (PAMŠ). Emtricitabīna 50% efektīvās koncentrācijas (EC_{50}) vērtības bija robežās no 0,0013 līdz 0,64 μ M. Emtricitabīns uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret HIV-1 A, B, C, D, E, F un G apakštīpiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,007 līdz 0,075 μ M) un arī pret specifiskiem HIV-2 celmiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,007 līdz 1,5 μ M).

Tenofovīra alafenamīda pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijas un klīniski iegūtiem HIV-1 B apakštīpa izolātiem tika novērtēta limfoblastoīdu šūnu līnijās, PAMŠ, primārās monocītu/makrofāgu šūnās un CD4+-T limfocītos. Tenofovīra alafenamīda EC_{50} vērtības bija robežās no 2,0 līdz 14,7 nM. Tenofovīra alafenamīds uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret visām HIV-1 grupām (M, N un O), arī pret A, B, C, D, E, F un G apakštīpiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,10 līdz 12,0 nM) un arī pret specifiskiem HIV-2 celmiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,91 līdz 2,63 nM).

Rezistence

In vitro

Samazināta jutība pret emtricitabīnu ir saistīta ar HIV-1 RT M184V/I mutācijām.

HIV-1 izolātiem ar samazinātu jutību pret tenofovīra alafenamīdu ir vērojama HIV-1 RT K65R mutācijas ekspresija; turklāt pārejoši novērota HIV-1 RT K70E mutācija.

Iepriekš neārstēti pacienti

Veicot apkopoto datu analīzi ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri lietoja emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu (10 mg) kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti 3. fāzes pētījumos GS-US-292-0104 un GS-US-292-0111, tika noteikts plazmas HIV-1 izolātu genotips, visiem pacientiem, kuriem apstiprinātas viroloģiskas neveiksmes laikā 144. nedēļā vai agrīni pārtraucot pētījumu zāļu lietošanu bija ≥ 400 HIV-1 RNS kopiju/ml. Līdz 144. nedēļai vienu vai vairākas ar primāru rezistenci pret emtricitabīnu, tenofovīra alafenamīdu vai elvitegravīru saistītas mutācijas konstatēja HIV-1 izolātos no 12 no 22 pacientiem ar izvērtējamajiem genotipa datiem un sapārotiem sākotnējā stāvokļa un E/C/F/TAF terapijas neveiksmes izolātiem (12 no 866 pacientiem [1,4%]) salīdzinājumā ar 12 no 20 terapijas neveiksmes izolātiem no pacientiem ar izvērtējamajiem genotipa datiem E/C/F/TDF grupā (12 no 867 pacientiem [1,4%]). E/C/F/TAF grupas pacientiem konstatētās mutācijas bija RT mutācijas M184V/I (n = 11) un K65R/N (n = 2) un integrāzes mutācijas T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) un N155H (n = 2). No HIV-1 izolātiem 12 pacientiem ar rezistences attīstību E/C/F/TDF grupas pacientiem konstatētās mutācijas bija RT mutācijas M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) un L210W (n = 1) un integrāzes mutācijas E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) un N155H/S (n = 3). Vairumā HIV-1 izolātu no abu terapiju grupu pacientiem, kuros bija konstatējamās ar rezistenci pret elvitegravīru integrāzē saistītas mutācijas, bija arī konstatējamās ar rezistenci pret emtricitabīnu RT saistītas mutācijas.

Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV

Klīniskā pētījumā ar HIV virusoloģiski nomāktiem pacientiem, kuri vienlaicīgi bija inficēti ar hronisku B hepatītu un 48 nedēļas saņēma emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu, lietojot kopā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinācijas tabletes veidā [E/C/F/TAF] (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacienti atbilda rezistences analīzei. Šiem 2 pacientiem HIV-1 vai HBV nekonstatēja aminoskābju substitūcijas, kas saistītas ar rezistenci pret jebkādiem E/C/F/TAF komponentiem.

Krusteniskā rezistence ar HIV-1 inficētiem iepriekš neārstētiem pacientiem vai pacientiem ar vīrusu nomākumu

Pret emtricitabīnu rezistenti vīrusi ar M184V/I substitūciju bija krusteniski rezistenti pret lamivudīnu, bet saglabāja jutību pret didanozīnu, stavudīnu, tenofovīru un zidovudīnu.

K65R un K70E mutācijas izraisa samazinātu jutību pret abakavīru, didanozīnu, lamivudīnu, emtricitabīnu un tenofovīru, taču šādi vīrusi saglabā jutību pret zidovudīnu.

Pret vairākiem nukleozīdiem rezistents HIV-1 ar T69S dubultiespraudumu mutāciju vai ar Q151M mutācijas kompleksu, iekļaujot K65R, uzrādīja samazinātu jutību pret tenofovīra alafenamīdu.

Klīniskie dati

Nav veikti pētījumi par efektivitāti un drošumu ar Descovy iepriekš neārstētiem pacientiem.

Descovy klīniskā efektivitāte iepriekš tika noteikta pētījumos, kas veikti ar emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas E/C/F/TAF tableti.

Iepriekš neārstēti ar HIV-1 inficēti pacienti

Pētījumos GS-US-292-0104 un GS-US-292-0111 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu 200 mg emtricitabīna un 10 mg tenofovīra alafenamīda (n = 866) reizi dienā, vai 200 mg emtricitabīna + 245 mg tenofovīra disoproksila (fumarāta) (n = 867) reizi dienā, abi varianti saņēma ar 150 mg elvitegravīra + 150 mg kobicistata kā fiksētas devas kombinācijas tableti. Vidējais vecums bija 36 gadi (diapazons: 18-76), 85% bija vīrieši, 57% bija baltādaini, 25% bija melnādaini un 10% bija aziāti. Deviņpadsmit procenti pacientu tika identificēti kā spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes. Vidējais HIV-1 RNS daudzums plazmā sākotnēji bija 4,5 log₁₀ kopijas/ml (diapazons: 1,3–7,0), un 23% pacientu vīrusu slodze sākotnēji bija > 100 000 kopiju/ml. Vidējais CD4+ šūnu skaits sākotnēji bija 427 šūnas/mm³ (diapazons: 0–1 360), un 13% pacientu CD4+ šūnu skaits bija < 200 šūnu/mm³.

144. nedēļā E/C/F/TAF tika konstatēts statistisks pārkums, vērtējot spēju sasniegt HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml un salīdzinot ar E/C/F/TDF. Procentuālā atšķirība bija 4,2% (95% TI: 0,6% līdz 7,8%). Apkopotie dati par ārstēšanas iznākumu 48. un 144. nedēļā ir parādīti 4. tabulā.

4. tabula. Apkopoti dati par viroloģisko iznākumu 48. un 144. nedēļā pētījumā GS-US-292-0104 un GS-US-292-0111^{a,b}

	48. nedēļa		144. nedēļa	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml	92%	90%	84%	80%
Ārstēšanas atšķirība	2,0% (95% TI: -0,7% līdz 4,7%)		4,2% (95% TI: 0,6% līdz 7,8%)	
HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml^c	4%	4%	5%	4%
Nav datu par viroloģisko iznākumu 48. vai 144. nedēļas logā	4%	6%	11%	16%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana blakusparādības vai nāves dēļ ^d	1%	2%	1%	3%

	48. nedēļa		144. nedēļa	
	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)
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana citu iemeslu dēļ, un pēdējos pieejamajos datos HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml ^c	2%	4%	9%	11%
Trūkst datu par laika logu, bet pētījuma zāles tika lietotas	1%	< 1%	1%	1%
Pacientu ar HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml īpatsvars (%) katrā apakšgrupā				
Vecums				
< 50 gadu	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 gadu	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Dzimums				
Vīrietis	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Sieviete	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Rase				
Melnādainais	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Nav melnādainais	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Vīrusu slodze sākotnēji				
≤ 100 000 kopiju/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100 000 kopiju/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
CD4+ šūnu skaits sākotnēji				
< 200 šūnu/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 šūnu/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
HIV-1 RNS < 20 kopiju/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Ārstēšanas atšķirība	0,4% (95% TI: -3,0% līdz 3,8%)		5,4% (95% TI: 1,5% to 9,2%)	

E/C/F/TAF = elvitegravīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds

E/C/F/TDF = elvitegravīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra disoproksila fumarāts

- a 48. nedēļas logs ilga no 294. līdz 377. dienai (ieskaitot); 144. nedēļas logs ilga no 966. līdz 1049. dienai (ieskaitot).
- b Abos pētījumos pacienti tika stratificēti, pamatojoties uz HIV-1 RNS daudzumu sākotnēji (≤ 100 000 kopiju/ml, > 100 000 kopiju/ml līdz ≤ 400 000 kopiju/ml vai > 400 000 kopiju/ml), CD4+ šūnu skaita (< 50 šūnu/μl, 50-199 šūnas/μl vai ≥ 200 šūnu/μl) un reģiona (ASV vai ārpus ASV).
- c Ietver pacientus, kuriem vīrusu slodze 48. vai 144. nedēļas logā bija ≥ 50 kopiju/ml; pacientus, kuri priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ; pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis blakusparādību (BP), nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ un kuriem ārstēšanas pārtraukšanas laikā vīrusu slodze bija ≥ 50 kopiju/ml.
- d Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu BP vai nāves dēļ jebkurā laika punktā no 1. dienas līdz laika logam, ja tā rezultātā norādītajā laika logā nav viroloģisko datu par ārstēšanu.
- e Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis BP, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, piemēram, piekrišanas atsaukšanas, novērošanas pārtraukšanas dēļ u.t.t.

Vidējais CD4+ šūnu skaita pieaugums no sākotnējā bija 230 šūnu/mm³ pacientiem, kuri saņēma E/C/F/TAF, un 211 šūnas/mm³ pacientiem, kuri saņēma E/C/F/TDF (p = 0,024) 48. nedēļā, un 326 šūnu/mm³ pacientiem, kuri saņēma E/C/F/TAF, un 305 šūnas/mm³ pacientiem, kuri saņēma E/C/F/TDF (p = 0,06) 144. nedēļā.

Descovy klīniskā efektivitāte iepriekš neārstētiem pacientiem tika noteikta pētījumā, kas veikts ar emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu (10 mg) kopā ar darunavīru (800 mg) un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti (D/C/F/TAF). Pētījumā GS-US-299-0102 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu fiksētas devas kombināciju D/C/F/TAF reizi dienā (n = 103), vai darunavīru, kobicistatu un emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu reizi dienā (n = 50). Pacientu īpatsvari ar HIV-1 RNS <50 kopijām/ml un <20 kopijām/ml plazmā parādīti 5. tabulā.

5. tabula. Viroloģiskais iznākums 24. un 48. nedēļā pētījumā GS-US-299-0102^a

	24. nedēļa		48. nedēļa	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavīrs, kobicistats un emtricitabīns/tenofovīra disoproksila fumarāts (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavīrs, kobicistats un emtricitabīns/tenofovīra disoproksila fumarāts (n = 50)
HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml	75%	74%	77%	84%
Ārstēšanas atšķirība	3,3% (95% TI: -11,4% līdz 18,1%)		-6,2% (95% TI: 19,9% līdz 7,4%)	
HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml^b	20%	24%	16%	12%
Nav datu par viroloģisko iznākumu 48. nedēļas logā	5%	2%	8%	4%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana blakusparādības vai nāves dēļ ^c	1%	0	1%	2%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana citu iemeslu dēļ, un pēdējos pieejamajos datos HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml ^d	4%	2%	7%	2%
Trūkst datu par laika logu, bet pētījuma zāles tika lietotas	0	0	0	0
HIV-1 RNS < 20 kopiju/ml	55%	62%	63%	76%
Ārstēšanas atšķirība	-3,5% (95% TI: -19,8% līdz 12,7%)		-10,7% (95% TI: -26,3% līdz 4,8%)	

D/C/F/TAF = darunavīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds

a 48. nedēļas logs ilga no 294. līdz 377. dienai (ieskaitot).

b Ietver pacientus, kuriem vīrusu slodze 48. nedēļas logā bija ≥ 50 kopiju/ml; pacientus, kuri priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ; pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis blakusparādību (BP), nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ un kuriem ārstēšanas pārtraukšanas laikā vīrusu slodze bija ≥ 50 kopiju/ml.

c Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu BP vai nāves dēļ jebkurā laika punktā no 1. dienas līdz laika logam, ja tā rezultātā norādītajā laika logā nav viroloģisko datu par ārstēšanu.

d Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis BP, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ piemēram, piekrišanas atsaukšanas, novērošanas pārtraukšanas dēļ utt.

HIV-1 inficēti pacienti ar vīrusu nomākumu

Randomizētajā, dubultklajā pētījumā GS-US-311-1089 ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem (n = 663) ar vīrusu nomākumu vērtēja efektivitāti un drošumu pārejai no terapijas ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu uz Descovy, joprojām lietojot trešo pretretrovīrusu līdzekli. Pirms iesaistīšanās pētījumā pacientiem, lietojot sākotnējo shēmu, vajadzēja būt panāktam vīrusu nomākumam (HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml), kas saglabājies stabils vismaz 6 mēnešus, un viņiem vajadzēja būt inficētiem ar HIV-1 bez mutācijām, kas būtu saistītas ar rezistenci pret emtricitabīnu vai tenofovīra alafenamīdu. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 vai nu grupā, kurai terapiju nomainīja uz Descovy (n = 333), vai arī grupā, kas turpināja sākotnējo terapijas shēmu, kas saturēja emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu (n = 330). Pacienti tika stratificēti pēc trešā līdzekļa klases iepriekšējā terapijas shēmā. Sākotnēji 46% pacientu lietoja emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu kombinācijā ar papildinātu PI un 54% pacientu lietoja emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu kombinācijā bez papildināta trešā līdzekļa.

Ārstēšanas iznākums pētījumā GS-US-311-1089 līdz 48. un 96. nedēļai ir parādīts 6. tabulā.

6. tabula. Viroloģiskais iznākums 48.^a un 96.^b nedēļā pētījumā GS-US-311-1089

	48. nedēļā		96. nedēļā	
	Terapijas shēma, kas satur Descovy (n = 333)	Terapijas shēma, kas satur emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu (n = 330)	Terapijas shēma, kas satur Descovy (n = 333)	Terapijas shēma, kas satur emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu (n = 330)
HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml	94%	93%	89%	89%
Ārstēšanas atšķirība	1,3% (95% TI: -2,5% līdz 5,1%)		-0,5% (95% TI: -5,3% līdz 4,4%)	
HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml^c	< 1%	2%	2%	1%
Nav datu par viroloģisko iznākumu 48. vai 96. nedēļas logā	5%	5%	9%	10%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana blakusparādības vai nāves dēļ ^d	2%	1%	2%	2%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana citu iemeslu dēļ, un pēdējos pieejamajos datos HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml ^c	3%	5%	7%	9%
Trūkst datu par laika logu, bet pētījuma zāles tika lietotas	< 1%	0	0	<1%
Pacientu ar HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml īpatsvars (%) atkarībā no iepriekšējās terapijas shēmas				
Papildināti PI	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Citi trešie līdzekļi	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

PI = proteāzes inhibitors

a 48. nedēļas logs ilga no 294. līdz 377. dienai (ieskaitot).

b 96. nedēļas logs ilga no 630. līdz 713. dienai (ieskaitot).

c Ietver pacientus, kuriem vīrusu slodze 48. vai 96. nedēļas logā bija ≥ 50 kopiju/ml; pacientus, kuri priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ; pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis blakusparādību (BP), nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ un kuriem ārstēšanas pārtraukšanas laikā vīrusu slodze bija ≥ 50 kopiju/ml.

d Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu BP vai nāves dēļ jebkurā laika punktā no 1. dienas līdz laika logam, ja tā rezultātā norādītajā laika logā nav viroloģisko datu par ārstēšanu.

e Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis BP, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ piemēram, piekrišanas atsaukšanas, novērošanas pārtraukšanas dēļ utt.

Pētījumā GS-US-311-1717 pacienti, kuriem vismaz 6 mēnešus bija vīrusu nomākums (HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml), lietojot abakavīru/lamivudīnu saturošu shēmu, tika randomizēti attiecībā 1:1 vai nu zāļu nomainīti uz Descovy (N = 280), turpinot lietot sākotnējo trešo pretretrovīrusu līdzekļa devu, vai arī turpinot savu sākotnējo abakavīru/lamivudīnu saturošo terapijas shēmu (N = 276).

Pacienti tika stratificēti pēc trešā līdzekļa klases to iepriekšējā terapijas shēmā. Sākotnēji 30% pacientu saņēma abakavīru/lamivudīnu kombinācijā ar papildinātu proteāzes inhibitoru un 70% pacientu saņēma abakavīru/lamivudīnu kombinācijā ar nepapildinātu trešo līdzekli. 48. nedēļā proporcija ar sekmīgu viroloģisko iznākumu bija šāda: Descovy saturošā terapijas shēma: 89,7% (227 no 253 pacientiem); abakavīru/lamivudīnu saturošā terapijas shēma: 92,7% (230 no 248 pacientiem). 48. nedēļā nomainīti uz Descovy saturošo terapijas shēmu bija līdzvērtīga abakavīru/lamivudīnu saturošās sākotnējās shēmas turpināšanai attiecībā uz HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml saglabāšanu.

Pacienti ar HIV-1 infekciju un viegliem vai vidējiem nieru darbības traucējumiem

Atklātajā klīniskajā pētījumā GS-US-292-0112 vērtēja emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda efektivitāti un drošumu, kurā 242 pacienti ar HIV-1 infekciju un viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ_{KG}: 30–69 ml/min) terapiju nomainīja uz emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu (10 mg) kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti. Pacientiem vismaz 6 mēnešus pirms pārejas bija bijis vīrusu nomākums (HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml).

Vidējais vecums bija 58 gadi (diapazons: 24–82), 63 pacientu (26%) vecums bija ≥ 65 gadi. Septiņdesmit deviņi procenti bija vīrieši, 63% pacientu bija baltādaini, 18% pacientu bija melnādaini, un 14% pacientu bija aziāti. Trīspadsmit procenti pacientu tika identificēti kā spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes. aGFĀ mediāna sākotnēji bija 56 ml/min, un 33% pacientu aGFĀ bija no 30 līdz 49 ml/min. Vidējais CD4+ šūnu skaits sākotnēji bija 664 šūnas/mm³ (diapazons: 126–1 813).

144. nedēļā pēc terapijas maiņas uz emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti 83,1% pacientu (197/237 pacienti) HIV-1 RNS daudzums joprojām bija < 50 kopiju/ml.

Pētījumā GS-US-292-1825 tika izvērtēta emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda kopā ar elvitegravīru un kobicistatu (fiksētas devas kombinētās tabletes veidā) efektivitāte un drošums vienas grupas, atklātā klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 55 pieaugušie ar HIV-1 infekciju un nieru slimību beigu stadijā (eGFR_{CG} < 15 ml/min), kas saņēma hronisku hemodialīzi vismaz 6 mēnešus pirms terapijas nomaiņas uz emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu (fiksētas devas kombinētās tabletes veidā). Pacientiem vismaz 6 mēnešus pirms terapijas nomaiņas bija panākta viroloģiska supresija (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml).

Vidējais vecums bija 48 gadi (diapazons: 23–64). 76% pacientu bija vīriešu dzimuma, 82% bija melnās rases un 18% bija baltās rases. 15% pacientu identificēja sevi kā spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes. Vidējais CD4+ šūnu skaits sākumstāvoklī bija 545 šūnas/mm³ (diapazons: 205–1473). 48. nedēļā 81,8% (45/55) pacientu saglabājās HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml pēc terapijas nomaiņas uz emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu (fiksētas devas kombinētā tablete). Pacientiem, kuri nomainīja terapiju, nebija klīniski nozīmīgas izmaiņas lipīdu laboratorijas testos tukšā dūšā.

Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda efektivitāte un drošums, lietojot kopā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinācijas tabletes veidā (E/C/F/TAF), tika vērtēts atklātā pētījumā GS-US-292-1249 pieaugušiem pacientiem, kuri vienlaicīgi bija inficēti ar HIV-1 un hronisku B hepatītu. 69 no 72 pacientiem bija iepriekš saņēmuši TDF saturošu pretretrovīrusu terapiju. Sākot ārstēšanu ar E/C/F/TAF, 72 pacientiem bija HIV nomākums (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) vismaz 6 mēnešus ar HBV DNS nomākumu vai bez tā un kompensēta aknu darbība. Vidējais vecums bija 50 gadi (diapazons: 28–67), 92% pacientu bija vīrieši, 69% bija baltādaini, 18% bija melnādaini un 10% bija aziāti. Vidējais sākotnējais CD4+ šūnu skaits bija 636 šūnas/mm³ (diapazons: 263–1498). 86% pacientu (62/72) bija nomākts HBV (HBV DNS < 29 SV/ml) un 42% (30/72) sākotnēji bija HBeAg pozitīvi.

No tiem pacientiem, kuri sākotnēji bija HBeAg pozitīvi, 1/30 (3,3%) sasniedza serokonversiju uz anti-HBe 48. nedēļā. No tiem pacientiem, kuri sākotnēji bija HBsAg pozitīvi, 3/70 (4,3%) sasniedza serokonversiju uz anti-HBs 48. nedēļā.

48. nedēļā 92% pacientu (66/72) saglabāja HIV-1 RNS < 50 kopijas /ml pēc pāriešanas uz emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda lietošanu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinācijas tabletes veidā. Salīdzinot ar sākotnējo, vidējās izmaiņas CD4+ šūnu skaitā 48. nedēļā bija -2 šūnas/mm³. 92% pacientu (66/72 pacientiem) bija HBV DNS < 29 SV/ml, izmantojot „trūkst datu = neveiksme” analīzi 48. nedēļā. No tiem 62 pacientiem, kuriem sākotnēji bija HBV nomākums, 59 joprojām bija nomākums un par 3 datu nebija. No tiem 10 pacientiem, kuriem sākotnēji nebija

HBV nomākuma (HBV DNS \geq 29SV/ml), 7 izveidojās nomākums, 2 bija konstatējami dati, bet par 1 datu trūka.

Klīniskie dati par E/C/F/TAF lietošanu iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV, ir ierobežoti.

Izmaiņas kaulu minerālvielu blīvuma rādītājos

Pētījumos ar iepriekš neārstētiem pacientiem emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tabletes lietošana līdz 144. nedēļai tika saistīta ar mazāku kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) samazinājumu pēc duālās enerģijas rentgenstaru absorbcimetrijas (*dual energy X ray absorptiometry, DXA*) analīzes datiem gūžas kaulam (vidējās izmaiņas: -0,8% salīdzinājumā ar -3,4%, $p < 0,001$) un mugurkaula jostas daļai (vidējās izmaiņas: -0,9% salīdzinājumā ar -3,0%, $p < 0,001$), salīdzinot ar E/C/F/TDF. Citā pētījumā emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda kopā ar darunavīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti lietošana līdz 48. ārstēšanas nedēļai arī tika saistīta ar mazāku KMB samazinājumu (pēc gūžas kaula un mugurkaula jostas daļas DXA analīzes datiem), salīdzinot ar darunavīru, kobicistatu, emtricitabīnu un tenofovīra disoprosila fumarātu.

Pētījumā ar pieaugušiem pacientiem, kuriem bija vīrusu nomākums, KMB rādītāju uzlabojumi tika konstatēti līdz 96. nedēļai pēc pāriešanas no TDF ietverošas shēmas uz terapijas shēmu, kas ietvēra Descovy, salīdzinot ar minimālām izmaiņām, turpinot saņemt uzturošo TDF ietverošu shēmu, un veicot mērījumus ar gūžas kaula DXA analīzi (vidējās izmaiņas no sākotnējām bija 1,9% salīdzinājumā ar -0,3%, $p < 0,001$) un mugurkaula jostas daļas DXA analīzi (vidējās izmaiņas bija 2,2% salīdzinājumā ar -0,2%, $p < 0,001$).

Pētījumā pieaugušiem pacientiem ar vīrusu nomākumu nebija nozīmīgas KMB izmaiņas līdz 48. nedēļai pēc zāļu nomainīšanas terapijas shēmā no abakavīra/lamivudīna uz Descovy, salīdzinot ar terapijas shēmu, kurā tika turpināts lietot abakavīru/lamivudīnu, veicot mērījumus ar gūžas kaula DXA analīzi (vidējās izmaiņas no sākotnējām bija 0,3% salīdzinājumā ar 0,2%, $p = 0,55$) un mugurkaula jostas daļas DXA analīzi (vidējās izmaiņas no sākotnējām bija 0,1% salīdzinājumā ar $< 0,1\%$, $p = 0,78$).

Izmaiņas nieru darbības rādītājos

Pētījumos ar iepriekš neārstētiem pacientiem emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti lietošana līdz 144. nedēļai tika saistīta ar zemāku ietekmi uz nieru drošuma rādītājiem (izmantojot aGF \bar{A}_{CG} un proteīna un kreatinīna attiecību urīnā pēc 144. ārstēšanas nedēļām un albumīna un kreatinīna attiecību urīnā pēc 96. ārstēšanas nedēļām), salīdzinot ar E/C/F/TDF. 144 ārstēšanas nedēļu laikā neviens pacients nepārtrauca E/C/F/TAF lietošanu ar terapiju saistītas renālas nevēlamas blakusparādības dēļ, salīdzinot ar 12 pacientiem, kuri pārtrauca ārstēšanu E/C/F/TDF grupā ($p < 0,001$).

Citā pētījumā iepriekš neārstētiem pacientiem emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda kopā ar darunavīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti lietošana tika saistīta ar zemāku ietekmi uz nieru drošuma rādītājiem 48 ārstēšanas nedēļu laikā, salīdzinot ar darunavīru un kobicistatu, kas lietots kopā ar emtricitabīnu/tenofovīra disoprosila fumarātu (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Pētījumā par pieaugušiem pacientiem ar vīrusu nomākumu tubulārās proteīnūrijas mērījumi bija līdzīgi pacientiem, kas nomainīja zāles uz Descovy saturošu terapijas shēmu, salīdzinājumā ar pacientiem, kas turpināja lietot abakavīru/lamivudīnu saturošu sākotnējās terapijas shēmu. 48. nedēļā mediānā procentuālā izmaiņa retinolu saistošā proteīna un kreatinīna līmeņu attiecība urīnā bija 4% pacientiem Descovy grupā un 16% pacientiem, kuri turpināja terapijas shēmu, kas iekļāva abakavīru/lamivudīnu; un β \bar{t} a-2 mikroglobulīna un kreatinīna līmeņu attiecībai urīnā šis rezultāts bija 4% salīdzinājumā ar 5%.

Pediatriskā populācija

Atklātajā pētījumā GS-US-292-0106 vērtēja emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda efektivitāti, drošumu un farmakokinētiku, kurā 50 iepriekš neārstēti pusaudži ar HIV-1 infekciju saņēma emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu (10 mg), ko lietoja kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti. Pacientu vidējais vecums bija 15 gadi (diapazons: 12-17), un 56% pacientu bija sievietes dzimuma, 12% pacientu bija aziāti, un 88% pacientu bija melnādaini. Sākotnēji mediānā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 4,7 log₁₀ kopijas/ml, CD4+ šūnu skaita mediāna bija 456 šūnas/mm³ (diapazons: 95-1 110), un mediānais CD4+ % bija 23% (diapazons: 7-45%). Kopumā 22% pacientu HIV-1 RNS koncentrācija plazmā sākotnēji bija > 100 000 kopiju/ml. 48. nedēļā 92% (46/50) pacientu tika sasniegta HIV-1 RNS koncentrācija < 50 kopiju/ml, kas bija līdzīga atbildes biežumam pētījumos, kuros piedalījušies iepriekš neārstēti pieaugušie ar HIV-1 infekciju. CD4+ šūnu skaita vidējais pieaugums 48. nedēļā no sākotnējā bija 224 šūnas/mm³. Līdz 48. nedēļai netika novērota rezistences attīstība pret E/C/F/TAF.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Descovy vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās HIV-1 infekcijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas emtricitabīns ātri un plaši uzsūcas, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 līdz 2 stundās pēc devas lietošanas. Pēc emtricitabīna vairākkārtēju devu perorālas lietošanas 20 ar HIV-1 inficētiem indivīdiem (vidējais ± SD) emtricitabīna līdzsvara maksimālā koncentrācijā plazmā (C_{max}) bija 1,8 ± 0,7 µg/ml un laukums zem plazmas koncentrācijas - laika līknes (AUC) bija 10,0 ± 3,1 µg•h/ml, devu intervāls bija 24 stundas. Vidējā līdzsvara minimālā koncentrācija plazmā 24 stundas pēc devas bija vienāda vai lielāka par vidējo *in vitro* IC90 vērtību anti-HIV-1 aktivitātei.

Emtricitabīna sistēmiskā iedarbība nemainījās, kad emtricitabīns tika lietots kopā ar uzturu.

Pēc lietošanas veselīgiem cilvēkiem kopā ar uzturu maksimālā koncentrācija plazmā tenofovīra alafenamīdam, kas tika lietots kā F/TAF (25 mg) vai E/C/F/TAF (10 mg), tika novērota aptuveni 1 stundu pēc devas lietošanas. Pēc ēšanas, vidējais C_{max} un AUC_{last}, (vidējais ± SD) pēc vienas 25 mg tenofovīra alafenamīda devas, kas tika lietota Descovy, bija attiecīgi 0,21 ± 0,13 µg/ml un 0,25 ± 0,11 µg•h/ml. Vidējais C_{max} un AUC_{last}, pēc vienas 10 mg tenofovīra alafenamīda devas, kas tika lietota E/C/F/TAF, bija attiecīgi 0,21 ± 0,10 µg/ml un 0,25 ± 0,08 µg•h/ml.

Salīdzinājumā tukšā dūšā iegūtajiem rādītājiem tenofovīra alafenamīda lietošana kopā ar augsta tauku satura maltīti (aptuveni 800 kcal, 50% tauku) izraisīja tenofovīra alafenamīda C_{max} (15–37%) samazināšanos un AUC_{last} palielināšanos (17–77%).

Izklīde

In vitro ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistījās < 4% emtricitabīna un neatkarīgi no koncentrācijas 0,02-200 µg/ml robežās. Pie maksimālās koncentrācijas plazmā vidējā zāļu koncentrācijas attiecība plazmā un asinīs ir aptuveni 1,0 un vidējā zāļu koncentrācijas attiecība spermā un plazmā ir aptuveni 4,0.

In vitro ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistās < 0,7% tenofovīra un neatkarīgi no koncentrācijas 0,01–25 µg/ml robežās. *Ex vivo* ar cilvēka plazmas olbaltumvielām klīnisko pētījumu laikā paņemtajos paraugos saistījās aptuveni 80% tenofovīra alafenamīda.

Biotransformācija

In vitro pētījumi liecina, ka emtricitabīns nav cilvēka CYP enzīmu inhibitors. Pēc [¹⁴C]-emtricitabīna lietošanas visa emtricitabīna deva tiek konstatēta urīnā (aptuveni 86%) un izkārnījumos (aptuveni 14%). Trīspadsmit procentus no devas konstatēja urīnā trīs iespējamo metabolītu veidā. Emtricitabīna biotransformācija ietver tiola daļas oksidēšanu, veidojot 3'-sulfoksīda diastereomērus (aptuveni 9% devas), un konjugāciju ar glikuronskābi, veidojot 2'-O-glikuronīdu (aptuveni 4% devas). Citi metabolīti netika identificēti.

Metabolisms ir galvenais tenofovīra alafenamīda eliminācijas ceļš cilvēka organismā; tādā veidā eliminējas > 80% no perorāli lietotas devas. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka tenofovīra alafenamīds A katēpsīna ietekmē PAMŠ (arī limfocītos un citās HIV mērķšūnās) un makrofāgos, un karboksilesterāzes-1 ietekmē hepatocītos tiek metabolizēts līdz tenofovīram (galvenais metabolīts). *In vivo* šūnās notiek tenofovīra alafenamīda hidrolīze, veidojoties tenofovīram (galvenais metabolīts), kura fosforilācijas rezultātā veidojas aktīvais metabolīts tenofovīra difosfāts. Klīniskajos pētījumos cilvēkiem perorāli lietota 10 mg tenofovīra alafenamīda deva (kopā ar emtricitabīnu un elvitegravīru, un kobicistatu) sastāvā nodrošināja > 4 reizes lielāku tenofovīra difosfāta koncentrāciju PAMŠ un par > 90% mazāku tenofovīra koncentrāciju plazmā, salīdzinot ar perorāli lietotu 245 mg tenofovīra disoproksila (fumarāta veidā) (kopā ar emtricitabīnu un elvitegravīru, un kobicistatu) devu.

In vitro tenofovīra alafenamīdu nemetabolizē CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6. Tenofovīra alafenamīdu minimāli metabolizē CYP3A4. Lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu CYP3A inducētāju efavirenzu būtiski neietekmēja tenofovīra alafenamīda iedarbību. Pēc tenofovīra alafenamīda lietošanas [¹⁴C]-radioaktivitāte plazmā uzrādīja no laika atkarīgu profilu, un pirmajās stundās visplašāk pārstāvētais savienojums bija tenofovīra alafenamīds, bet pārējā laikā - urīnskābe.

Eliminācija

Emtricitabīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, visa deva tiek konstatēta urīnā (aptuveni 86%) un izkārnījumos (aptuveni 14%). Trīspadsmit procenti emtricitabīna devas konstatēja urīnā trīs metabolītu veidā. Emtricitabīna sistēmiskais klīrenss vidēji bija 307 ml/min. Pēc perorālas lietošanas emtricitabīna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 10 stundas.

Neizmainīta tenofovīra alafenamīda izvadīšana caur nierēm ir mazāk nozīmīgais ceļš, ar urīnu izvadās < 1% no devas. Tenofovīra alafenamīds galvenokārt tiek izvadīts pēc metabolizēšanas līdz tenofovīram. Tenofovīra alafenamīda un tenofovīra plazmas mediānais pusperiods ir attiecīgi 0,51 un 32,37 stundas. Tenofovīrs tiek izvadīts caur nierēm gan ar glomerulārās filtrācijas, gan aktīvas tubulārās sekrēcijas starpniecību.

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Vecums, dzimums un etniskā piederība

Nav konstatētas klīniski nozīmīgas emtricitabīna vai tenofovīra alafenamīda farmakokinētikas atšķirības pēc vecuma, vīriešiem un sievietēm vai atkarībā no etniskās piederības.

Pediatrikā populācija

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda (kopā ar elvitegravīru un kobicistatu) iedarbība 24 pediatrikajiem pacientiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, kuri lietoja emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu pētījumā GS-US-292-0106, bija līdzīga kā iepriekš neārstētiem pieaugušajiem (7. tabula).

7. tabula. Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda farmakokinētika ar pretretrovīrusiem iepriekš neārstētiem pusaudžiem un pieaugušajiem

	Pusaudži			Pieaugušie		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714.1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056.3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegravīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra alafenamīda fumarāts

FTC = emtricitabīns; TAF = tenofovīra alafenamīda fumarāts; TFV = tenofovīrs

N/A = nav attiecināms

Dati parādīti kā vidējās vērtības (%CV).

a n = 24 pusaudži (GS-US-292-0106); n = 19 pieaugušie (GS-US-292-0102)

b n = 23 pusaudži (GS-US-292-0106, populācijas PK analīze)

c n = 539 (TAF) vai 841 (TFV) pieaugušie (GS-US-292-0111 un GS-US-292-0104, populācijas PK analīze)

Nieru darbības traucējumi

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas tenofovīra alafenamīda vai tenofovīra farmakokinētikas atšķirības veseliem cilvēkiem un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (paredzamais CrCl \geq 15 ml/min un $<$ 30 ml/min) tenofovīra alafenamīda 1. fāzes pētījumos. Atsevišķā 1. fāzes pētījumā tikai ar emtricitabīnu vidējā emtricitabīna sistēmiskā iedarbība bija augstāka pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (paredzamais CrCl $<$ 30 ml/min) (33,7 μ g•h/ml) nekā indivīdiem ar normālu nieru darbību (11,8 μ g•h/ml). Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda drošums pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (paredzamais CrCl \geq 15 ml/min un $<$ 30 ml/min) nav pierādīts.

Pētījumā GS-US-292-1825 emtricitabīna un tenofovīra iedarbība 12 pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl $<$ 15 ml/min), kas saņēma hronisku hemodialīzi un kuri tika ārstēti ar emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinētās tabletes veidā (E/C/F/TAF), bija ievērojami lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības tenofovīra alafenamīda farmakokinētikā pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kas saņēma hronisku dialīzi, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Netika identificētas jaunas drošuma problēmas pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kas saņēma hronisku hemodialīzi un kas lietoja emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinētās tabletes veidā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nav farmakokinētikas datu par emtricitabīnu vai tenofovīra alafenamīdu pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl $<$ 15 ml/min), kuri nesaņem hronisku hemodialīzi. Šiem pacientiem emtricitabīna vai tenofovīra alafenamīda drošums nav pierādīts.

Aknu darbības traucējumi

Emtricitabīna farmakokinētika indivīdiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta; tomēr, tā kā aknu enzīmi nav nozīmīgi iesaistīti emtricitabīna metabolismā, aknu darbības traucējumu ietekme, visticamāk, ir ierobežota.

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas tenofovīra alafenamīda vai tā metabolīta tenofovīra farmakokinētikas pārmaiņas pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kopējā tenofovīra alafenamīda un tenofovīra koncentrācija plazmā bija zemāka nekā cilvēkiem ar normālu aknu darbību. Pēc korekciju veikšanas attiecībā uz saistīšanos ar olbaltumvielām, nesaistītā (brīvā) tenofovīra alafenamīda koncentrācija plazmā cilvēkiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un cilvēkiem ar normālu aknu darbību bija līdzīga.

B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa koinfekcija

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda farmakokinētika pacientiem ar HBV un/vai HCV koinfekciju nav pilnībā izvērtēta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par emtricitabīna farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Emtricitabīnam ir pierādīts zems kancerogenitātes potenciāls pelēm un žurkām.

Tenofovīra alafenamīda nekļīniskajos standartpētījumos ar žurkām un suņiem atklāts, ka primārie toksicitātes mērķorgāni ir kauli un nieres. Toksiskā ietekme uz kauliem tika novērota kā samazināts KMB žurkām un suņiem, kad tenofovīra iedarbība bija vismaz četras reizes lielāka par to, kāda paredzama pēc Descovy lietošanas. Suņiem pēc tenofovīra alafenamīda un tenofovīra iedarbības, kas bija attiecīgi apmēram 4 līdz 17 reizes lielāka par to, kāda paredzama pēc Descovy lietošanas, novēroja minimālu histiocītu infiltrāciju acīs.

Tenofovīra alafenamīdam netika konstatēta mutagenitāte vai klastogenitāte konvencionālajos genotoksicitātes testos.

Tā kā pēc tenofovīra alafenamīda lietošanas tenofovīra iedarbība ir mazāka nekā pēc tenofovīra disoproksila fumarāta lietošanas, kancerogenitātes pētījumi un perinatālais un postnatālais pētījums ar žurkām veikts tikai ar tenofovīra disoproksila fumarātu. Standartpētījumos iegūtie dati par iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Reproductīvās toksicitātes pētījumi žurkām un trušiem neuzrādīja ietekmi uz pārošanās, auglības, grūsnības vai augļa parametriem. Tomēr perinatālās un postnatālās toksicitātes pētījumā tenofovīra disoproksila fumarāts mazināja mazuļu dzīvotspējas indeksu un ķermeņa masu, lietojot mātītēm toksiskas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

Apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds
Makrogols 3350
Talks
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari ar vītņi, no iekšpuses klāta ar indukcijas aktivētu alumīnija folijas pārklājumu, satur 30 apvalkotās tabletes. Katrā pudelē ir silikagēla mitruma absorbents un poliestera gredzens.

Pieejami šāda lieluma iepakojumi: kartona kastītes, kuras satur 1 pudeli ar 30 apvalkotām tabletēm un kartona kastītes, kuras satur 60 (2 pudeles x 30) un 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 21. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 11. februārī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Descovy 200 mg/25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 200 mg emtricitabīna (*emtricitabine*) un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 25 mg tenofovīra alafenamīda (*tenofovir alafenamide*).

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Zila, taisnstūra formas apvalkotā tablete, tās izmērs ir 12,5 mm x 6,4 mm, ar iespiestu uzrakstu „GSI” vienā pusē un „225” otrā tabletes pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Descovy, kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem un pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg), kuriem ir cilvēka imūndeficīta vīrusa 1. tipa (HIV-1) infekcija (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Devas

Descovy jālieto, kā norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Descovy deva saskaņā ar trešo līdzekli HIV terapijas shēmā

Descovy deva	Trešais līdzeklis HIV terapijas shēmā (skatīt 4.5. apakšpunktu)
Descovy 200/10 mg reizi dienā	Atazanavīrs ar ritonavīru vai kobicistatu Darunavīrs ar ritonavīru vai kobicistatu ¹ Lopinavīrs ar ritonavīru
Descovy 200/25 mg	Dolutegravīrs, efavirenzis, maraviroks, nevirapīns, rilpivirīns, raltegravīrs

¹ Descovy 200/10 mg kombinācijā ar 800 mg darunavīra un 150 mg kobicistata, ko lietoja kā fiksētas devas kombinācijas tableti, tika pētīts iepriekš neārstētiem cilvēkiem, skatīt 5.1. apakšpunktu

Izlaistas devas

Ja pacients izlaidis Descovy devas lietošanu 18 stundu laikā kopš paredzētā lietošanas laika, pacientam jālieto Descovy deva, cik ātri vien iespējams, un tad jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam plānam. Ja pacients izlaidis Descovy devas lietošanu un ir pagājušas vairāk nekā 18 stundas kopš paredzētā lietošanas laika, pacientam deva ir jāizlaiž un jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam plānam.

Ja 1 stundas laikā pēc Descovy lietošanas pacientam sākas vemšana, jālieto otra tablete.

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešama Descovy devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nav nepieciešama Descovy devas pielāgošana pieaugušajiem vai pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg), kam paredzamais kreatinīna klīrenss (CrCl) ir ≥ 30 ml/min. Descovy lietošana ir jāpārtrauc pacientiem ar paredzamo CrCl, kas ārstēšanas laikā kļūst mazāks par 30 ml/min (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Descovy devas pielāgošana nav nepieciešama pieaugušajiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl < 15 ml/min), kam veic hronisku hemodialīzi, tomēr parasti ir jāizvairās no Descovy lietošanas šiem pacientiem, bet var lietot, ja tiek uzskatīts, ka iespējamais ieguvums ir lielāks par iespējamo risku (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Hemodialīzes dienā Descovy ir jālieto pēc hemodialīzes procedūras beigām.

Jāizvairās lietot Descovy pacientiem ar paredzamo CrCl ≥ 15 ml/min un < 30 ml/min vai < 15 ml/min, kam netiek veikta hroniska hemodialīze, jo Descovy drošums šajā populācijā nav pierādīts.

Dati nav pieejami, lai sniegtu ieteikumus par devām bērniem vecumā līdz 18 gadiem ar nieru slimību beigu stadijā.

Aknu darbības traucējumi

Nav nepieciešama Descovy devas pielāgošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Pediātriskā populācija

Descovy drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem vai ar ķermeņa masu < 35 kg, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Descovy tabletes jālieto reizi dienā kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rūgtās garšas dēļ ieteicams apvalkoto tableti nesakošļāt un nesasmalcināt.

Pacienti, kuri nespēj norīt veselu tableti, var sadalīt tableti uz pusēm un abas puses lietot vienu pēc otras, nodrošinot, ka visa deva tiek lietota nekavējoties.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti ar HIV un B vai C hepatīta vīrusa vienlaicīgu infekciju

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatīta infekciju, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un, iespējams, letālu aknu nevēlamo blakusparādību risks.

Descovy drošums un efektivitāte pacientiem, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV-1 un C hepatīta vīrusu (HCV), nav pierādīta.

Tenofovīra alafenamīds ir aktīvs pret B hepatīta vīrusu (HBV). Descovy terapijas pārtraukšana pacientiem, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV, var būt saistīta ar smagu, akūtu hepatīta paasinājumu. Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV, kuri pārtrauc Descovy lietošanu,

stingri jāuzrauga, veicot gan klīnisku, gan laboratorisku novērošanu vismaz vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Aknu slimība

Descovy drošums un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgām aknu slimībām nav pierādīta (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar iepriekš pastāvošiem aknu darbības traucējumiem, tostarp hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy, CART*) laikā biežāk rodas aknu darbības novirzes, un tāpēc šie pacienti jāuzrauga atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem ir vērojamas aknu slimības pasliktināšanās pazīmes, jāapsver īslaicīgas vai pilnīgas ārstēšanas pārtraukšanas nepieciešamība.

Kermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

Nukleoz(t)īdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktātēmija, hiperlipazēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleoz(t)īdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobakteriālas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Ziņots arī par imūnsistēmas reaktivācijas izraisītiem autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), tomēr ziņotais laiks līdz šādu traucējumu sākumam var būt atšķirīgs, un šie notikumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Pacienti, kuriem ir HIV-1 celmi ar mutācijām

Descovy nedrīkst lietot ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš ārstētiem pacientiem, kuriem ir HIV-1 celmi ar K65R mutāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Trīskārša nukleozīdu terapija

Ir saņemti ziņojumi par agrīnu, biežu viroloģiskās neveiksmes un rezistences rašanos, lietojot tenofovīra disoproksilu kombinācijā ar lamivudīnu un abakavīru, kā arī kombinācijā ar lamivudīnu un didanozīnu pēc shēmas reizi dienā. Tāpēc tādas pašas problēmas var paredzēt, ja Descovy lieto ar trešo nukleozīdu analogu.

Oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri saņem Descovy vai kādu citu pretretrovīrusu terapiju, vēl aizvien var rasties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas komplikācijas, tādēļ viņiem jāatrodas ar HIV saistītu slimību ārstēšanā pieredzējušu ārstu stingrā klīniskā uzraudzībā.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši CART, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Nefrotoksicitāte

Pēc zāļu reģistrācijas ziņots par nieru darbības traucējumiem, tostarp akūtu nieru mazspēju un proksimālu nieru tubulopātiju, lietojot tenofovīra alafenamīdu saturošas zāles. Nevar izslēgt iespējamu nefrotoksicitātes risku, kas rodas no hroniskas tenofovīra iedarbības mazās devās, tenofovīra alafenamīda lietošanas dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pirms Descovy terapijas vai uzsākot to, ieteicams visiem pacientiem novērtēt nieru darbību un klīniski atbilstoši uzraudzīt to visiem pacientiem arī terapijas laikā. Pacientiem, kuriem rodas klīniski nozīmīga nieru darbības pasliktināšanās vai ir proksimālās nieru tubulopātijas pazīmes, jāapsver Descovy lietošanas pārtraukšana.

Pacienti ar nieru slimību beigu stadijā, kuriem veic hronisku hemodialīzi

Parasti būtu jāizvairās no Descovy lietošanas pieaugušajiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl < 15 ml/min), kuriem veic hronisku hemodialīzi, bet var lietot šiem pacientiem, ja iespējamais ieguvums pārsniedz iespējamo risku (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pētījumā ar emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinētās tabletes veidā (E/C/F/TAF) ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl < 15 ml/min), kuriem tika veikta hroniska hemodialīze, efektivitāte saglabājās 48 nedēļas, taču emtricitabīna iedarbība bija ievērojami lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Lai gan netika identificētas jaunas drošuma problēmas, palielinātas emtricitabīna iedarbības ietekme nav noskaidrota (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

Descovy vienlaicīga lietošana ar noteiktiem pretkrampju līdzekļiem (piem., karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu), antimikobakteriāliem līdzekļiem (piem., rifampicīnu, rifabutīnu, rifapentīnu), asinszāli un HIV proteāzes inhibitoriem (PI), izņemot atazanavīru, lopinavīru un darunavīru, nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Descovy nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu, tenofovīra disoproksilu, emtricitabīnu, lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu.

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Descovy nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu, tenofovīra disoproksilu, emtricitabīnu, lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu.

Emtricitabīns

In vitro un zāļu farmakokinētiskās mijiedarbības klīniskajos pētījumos pierādīts, ka CYP mediētas mijiedarbības potenciāls starp emtricitabīnu un citām zālēm ir neliels. Emtricitabīna vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas eliminējas aktīvas tubulārās sekrēcijas ceļā, var izraisīt emtricitabīna un/vai vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrācijas palielināšanos. Zāles, kas pavājina nieru darbību, var izraisīt emtricitabīna koncentrācijas palielināšanos.

Tenofovīra alafenamīds

Tenofovīra alafenamīdu transportē P-glikoproteīns (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīns (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Zāles, kas spēcīgi ietekmē P-gp un BCRP aktivitāti, var izmainīt tenofovīra alafenamīda uzsūkšanos. Lietojot zāles, kas inducē P-gp aktivitāti (piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu), ir sagaidāma tenofovīra alafenamīda uzsūkšanās samazināšanās, kā rezultātā var samazināties tenofovīra alafenamīda koncentrācija plazmā, kas var izraisīt Descovy terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību. Lietojot Descovy vienlaicīgi ar citām zālēm, kas inhibē P-gp un BCRP aktivitāti (piem., kobicistatu, ritonavīru, ciklosporīnu), sagaidāma tenofovīra alafenamīda uzsūkšanās un koncentrācijas plazmā palielināšanās. Pamatojoties uz *in vitro* pētījuma datiem, nav paredzams, ka vienlaicīga tenofovīra alafenamīda un ksantīna oksidāzes inhibitoru (piem., febeksostata) lietošana palielinās tenofovīra sistēmisko iedarbību *in vivo*.

Tenofovīra alafenamīds nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6 inhibitors *in vitro*. Tas nav CYP3A inhibitors vai inducētājs *in vivo*. Tenofovīra alafenamīds ir OATP1B1 un OATP1B3 substrāts *in vitro*. Tenofovīra alafenamīda izkliedi ķermenī var ietekmēt OATP1B1 un OATP1B3 aktivitāte.

Citas mijiedarbības

Tenofovīra alafenamīds nav cilvēka uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 inhibitors *in vitro*. Nav zināms, vai tenofovīra alafenamīds ir citu UGT enzīmu inhibitors. Emtricitabīns neinhibēja nespecifiska UGT substrāta glikuronizācijas reakciju *in vitro*.

Mijiedarbības starp Descovy sastāvdaļām un iespējami vienlaicīgi lietotām zālēm norādītas 2. tabulā (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar „↑”, samazināšanās ar „↓”, bez izmaiņām ar „↔”). Aprakstītā mijiedarbība ir pamatota ar pētījumiem par Descovy vai Descovy sastāvdaļām, kas lietotas atsevišķi un/vai kombinācijā, vai atspoguļo iespējamo mijiedarbību, lietojot Descovy kopā ar citām zālēm.

2. tabula. Descovy atsevišķo sastāvdaļu un citu zāļu mijiedarbība

Zāles pēc terapeitiskajām grupām ¹	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ²	Ieteikumi lietošanai kopā ar Descovy
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Pretsēnīšu līdzekļi		
Ketokonazols Itrakonazols	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Descovy sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar ketokonazolu vai itrakonazolu, kas ir spēcīgi P-gp inhibitori, sagaidāma tenofovīra alafenamīda koncentrācijas plazmā palielināšanās.	Ieteicamā Descovy deva ir 200/10 mg reizi dienā.
Flukonazols Izavukonazols	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Descovy sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar flukonazolu vai izavukonazolu, iespējama tenofovīra alafenamīda koncentrācijas plazmā palielināšanās.	Lietot saskaņā ar vienlaicīgi lietoto pretretrovīrusu līdzekli (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Antimikobakteriālie līdzekļi		
Rifabutīns Rifampicīns Rifapentīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Descovy sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar rifampicīnu, rifabutīnu un rifapentīnu, kas visi ir P-gp inducētāji, iespējama tenofovīra alafenamīda koncentrācijas plazmā samazināšanās, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	Descovy vienlaicīga lietošana ar rifabutīnu, rifampicīnu vai rifapentīnu nav ieteicama.
Pretvīrusu līdzekļi C hepatīta ārstēšanai		
Ledipasvīrs (90 mg reizi dienā)/sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā), emtricitabīns (200 mg reizi dienā)/tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā) ³	Ledipasvīrs: AUC: ↑ 79% C _{max} : ↑ 65% C _{min} : ↑ 93% Sofosbuvīrs: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 29% Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ledipasvīra vai sofosbuvīra devas pielāgošana nav nepieciešama. Lietot saskaņā ar vienlaicīgi lietoto pretretrovīrusu līdzekli (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām¹	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos²	Ieteikumi lietošanai kopā ar Descovy
Ledipasvīrs (90 mg reizi dienā)/sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā), emtricitabīns (200 mg reizi dienā)/tenofovīra alafenamīds (25 mg reizi dienā) ⁴	<p>Ledipasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔</p>	Ledipasvīra vai sofosbuvīra devas pielāgošana nav nepieciešama. Lietot saskaņā ar vienlaicīgi lietoto pretretrovīrusu līdzekli (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā)/velpatasvīrs (100 mg reizi dienā)/emtricitabīns (200 mg reizi dienā)/tenofovīra alafenamīds (10 mg vienu reizi dienā) ³	<p>Sofosbuvīrs: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58%</p> <p>Velpatasvīrs: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60%</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%</p>	Sofosbuvīra, velpatasvīra vai voksilaprevīra devas pielāgošana nav nepieciešama. Lietot saskaņā ar vienlaicīgi lietoto pretretrovīrusu līdzekli (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām¹	Ietekme uz zāļu līmeni. Videjās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos²	Ieteikumi lietošanai kopā ar Descovy
<p>Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg reizi dienā)^{7/} emtricitabīns (200 mg reizi dienā)/tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā)⁴</p>	<p>Sofosbuvīrs AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27%</p> <p>Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔</p> <p>Voksilaprevīrs: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92%</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%</p>	
<p>Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg reizi dienā)^{7/} emtricitabīns (200 mg reizi dienā)/tenofovīra alafenamīds (25 mg reizi dienā)⁴</p>	<p>Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voksilaprevīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%</p>	<p>Sofosbuvīra, velpatasvīra vai voksilaprevīra devas pielāgošana nav nepieciešama. Lietot Descovy saskaņā ar vienlaicīgi lietoto pretretrovīrusu līdzekļi (skatīt 4.2. apakšpunktu).</p>

Zāles pēc terapeitiskajām grupām ¹	Ietekme uz zāļu līmeni. Videjās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ²	Ieteikumi lietošanai kopā ar Descovy
PRETRETROVĪRUSU ZĀLES		
HIV proteāzes inhibitori		
Atazanavīrs/kobicistats (300 mg/150 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (10 mg)	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 80% Atazanavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ieteicamā Descovy deva ir 200/10 mg reizi dienā.
Atazanavīrs/ritonavīrs (300/100 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (10 mg)	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ 91% C _{max} : ↑ 77% Atazanavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ieteicamā Descovy deva ir 200/10 mg reizi dienā.
Darunavīrs/kobicistats (800/150 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (25 mg reizi dienā) ⁵	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 224% C _{max} : ↑ 216% C _{min} : ↑ 221% Darunavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ieteicamā Descovy deva ir 200/10 mg reizi dienā.
Darunavīrs/ritonavīrs (800/100 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā)	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% Darunavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ieteicamā Descovy deva ir 200/10 mg reizi dienā.
Lopinavīrs/ritonavīrs (800/200 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā)	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 119% Lopinavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ieteicamā Descovy deva ir 200/10 mg reizi dienā.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām¹	Ietekme uz zāļu līmeni. Videjās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos²	Ieteikumi lietošanai kopā ar Descovy
Tipranavīrs/ritonavīrs	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Descovy sastāvdaļām. Tipranavīrs/ritonavīrs izraisa P-gp indukciju. Lietojot tipranavīru/ritonavīru kombinācijā ar Descovy, sagaidāma tenofovīra alafenamīda iedarbības samazināšanās.	Vienlaicīga lietošana ar Descovy nav ieteicama.
Citi proteāzes inhibitori	Iedarbība nav zināma.	Nav pieejami dati, lai sniegtu ieteikumus par devām vienlaicīgai lietošanai ar citiem proteāzes inhibitoriem.
Citi HIV pretretrovīrusu līdzekļi		
Dolutegravīrs (50 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā) ³	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ieteicamā Descovy deva ir 200/25 mg reizi dienā.
Rilpivirīns (25 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (25 mg reizi dienā)	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ieteicamā Descovy deva ir 200/25 mg reizi dienā.
Efavirens (600 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (40 mg reizi dienā) ⁴	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	Ieteicamā Descovy deva ir 200/25 mg reizi dienā.
Maraviroks Nevirapīns Raltegravīrs	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Descovy sastāvdaļām. Nav sagaidāms, ka tenofovīra alafenamīda iedarbību ietekmēs maraviroks, nevirapīns vai raltegravīrs, un nav arī sagaidāms, ka tiks ietekmēti vielmaiņas un izvadīšanas ceļi, kas attiecas uz maraviroku, nevirapīnu vai raltegravīru.	Ieteicamā Descovy deva ir 200/25 mg reizi dienā.
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Okskarbazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Descovy sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar okskarbazepīnu, fenobarbitālu vai fenitoīnu, kas visi ir P-gp inducētāji, iespējama tenofovīra alafenamīda koncentrācijas plazmā samazināšanās, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	Descovy vienlaicīga lietošana ar okskarbazepīnu, fenobarbitālu vai fenitoīnu nav ieteicama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām ¹	Ietekme uz zāļu līmeni. Videjās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ²	Ieteikumi lietošanai kopā ar Descovy
Karbamazepīns (titrēts no 100 mg līdz 300 mg divas reizes dienā), emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds (200 mg/25 mg reizi dienā) ^{5,6}	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% Lietojot vienlaicīgi ar karbamazepīnu, kas ir P-gp inducētājs, notiek tenofovīra alafenamīda koncentrācijas plazmā samazināšanās, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	Descovy vienlaicīga lietošana ar karbamazepīnu nav ieteicama.
ANTIDEPRESANTI		
Sertralīns (50 mg reizi dienā), tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā) ³	Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralīns: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	Sertralīna devas pielāgošana nav nepieciešama. Lietot saskaņā ar vienlaicīgi lietoto pretretrovīrusu līdzekli (skatīt 4.2. apakšpunktu).
AUGU IZCELSMES ZĀLES		
Asinszāle (<i>hypericum perforatum</i>)	Nav pēfīta mijiedarbība ne ar vienu no Descovy sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar asinszāli, kas ir P-gp inducētājs, iespējama tenofovīra alafenamīda koncentrācijas plazmā samazināšanās, kas var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	Descovy vienlaicīga lietošana ar asinszāli nav ieteicama.
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns	Nav pēfīta mijiedarbība ne ar vienu no Descovy sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar ciklosporīnu, kas ir spēcīgs P-gp inhibitors, sagaidāma tenofovīra alafenamīda koncentrācijas plazmā palielināšanās.	Ieteicamā Descovy deva ir 200/10 mg reizi dienā.
PERORĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Norgestimāts (0,180/0,215/0,250 mg reizi dienā), etinilestradiols (0,025 mg reizi dienā), emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds (200/25 mg reizi dienā) ⁵	Norelgestromīns: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrels: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiols: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Norgestimāta/etinilestradiola devas pielāgošana nav nepieciešama. Lietot Descovy saskaņā ar vienlaicīgi lietoto pretretrovīrusu līdzekli (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām ¹	Ietekme uz zāļu līmeni. Videjās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ²	Ieteikumi lietošanai kopā ar Descovy
NOMIERINOŠIE/MIEGA LĪDZEKĻI		
Perorāli lietots midazolāms (2,5 mg vienreizējā deva), tenofovīra alafenamīds (25 mg reizi dienā)	Midazolāms: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Midazolāma devas pielāgošana nav nepieciešama. Lietot saskaņā ar vienlaicīgi lietoto pretretrovīrusu līdzekli (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Intravenozi lietots midazolāms (1 mg vienreizējā deva), tenofovīra alafenamīds (25 mg reizi dienā)	Midazolāms: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Norādītās devas tiek lietotas klīniskajos zāļu mijiedarbības pētījumos.

² Ja ir pieejami dati no zāļu mijiedarbības pētījumiem.

³ Pētījumā tika izmantota elvitegravīra/kobicistata/emtricitabīna/tenofovīra alafenamīda fiksētas devas kombinācijas tablete.

⁴ Pētījumā tika izmantota emtricitabīna/rilpivirīna/tenofovīra alafenamīda fiksētas devas kombinācijas tablete.

⁵ Pētījumā tika izmantots Descovy.

⁶ Emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds šajā pētījumā tika lietots kopā ar uzturu.

⁷ Pētījums veikts ar papildu voksilaprevīra 100 mg devu, lai sasniegtu voksilaprevīra koncentrāciju, kāda ir sagaidāma pacientiem ar HCV infekciju.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav veikti atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi par Descovy vai šo zāļu sastāvdaļu lietošanu sievietēm grūtniecības laikā. Dati par tenofovīra alafenamīda lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Tomēr dati par lielu skaitu (vairāk kā 1 000 grūtniecības iznākumu) sievietēm grūtniecības laikā neuzrāda ne emtricitabīna radītas malformācijas, ne toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu emtricitabīna kaitīgu ietekmi saistītu ar auglības parametriem, grūtniecību, augļa attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību. Tenofovīra alafenamīda pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu ietekmi uz auglības parametriem, grūtniecību vai augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Descovy lietošana grūtniecības laikā pieļaujama tikai tad, ja iespējamais ieguvums atsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tenofovīra alafenamīds izdalās cilvēka pienā. Emtricitabīns izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem novērots, ka tenofovīrs izdalās pienā.

Informācija par emtricitabīna un tenofovīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama. Tāpēc Descovy nav ieteicams barošanas ar krūti laikā.

Lai izvairītos no HIV pārnesšanas zīdaiņiem, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par Descovy iedarbību uz fertilitāti cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda emtricitabīna vai tenofovīra alafenamīda ietekmi uz pārošanās vai fertilitātes parametriem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Descovy maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar Descovy ziņots par reiboni.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamo blakusparādību vērtējuma pamatā ir dati par drošumu no visiem 2. un 3. fāzes pētījumiem, kuros zāles, kas satur emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu, saņēma ar HIV-1 inficēti pacienti, un uz pēcreģistrācijas pieredzi. Klīniskajos pētījumos ar iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem, kuri līdz 144. nedēļai saņēma emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti 150 mg elvitegravīra/150 mg kobicistata/200 mg emtricitabīna/10 mg tenofovīra alafenamīdu (fumarāta veidā) (E/C/F/TAF), visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija caureja (7%), slikta dūša (11%), un galvassāpes (6%).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

3. tabulā minētās nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši ķermeņa orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$).

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā¹

Sastopamības biežums	Blakusparādība
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk:	anēmija ²
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Bieži:	neparasti sapņi
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	galvassāpes, reibonis
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	slikta dūša
Bieži:	caureja, vemšana, sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās
Retāk:	dispepsija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži:	izsitumi
Retāk:	angioneirotiskā tūska ^{3,4} , nieze, nātrene ⁴
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Retāk:	artralģija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži:	nespēks

¹ Izņemot angioedēmu, anēmiju un nātreni (skatīt 2., 3. un 4. zemsvītras piezīmi), visas nevēlamas blakusparādības tika konstatētas klīniskajos pētījumos ar zālēm, kas saturēja F/TAF. Šie biežumi tika novēroti 3. fāzes E/C/F/TAF klīniskajos pētījumos ar 866 iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem 144 ārstēšanas nedēļās (GS-US-292-0104 un GS-US-292-0111).

² Šo nevēlamo blakusparādību nenovēroja klīniskajos pētījumos ar zālēm, kas saturēja F/TAF, bet novēroja emtricitabīna klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas pieredzē, lietojot kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm.

³ Šo nevēlamo blakusparādību novēroja pēcreģistrācijas novērošanas laikā, lietojot emtricitabīnu saturošas zāles.

⁴ Šo nevēlamo blakusparādību novēroja pēcreģistrācijas novērošanas laikā, lietojot tenofovīra alafenamīdu saturošas zāles.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), tomēr ziņotais laiks līdz šādu traucējumu sākumam var būt atšķirīgs, un šie notikumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze

Zināts par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai CART iedarbībai. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratoriski nosakāmo lipīdu raksturlielumu izmaiņas

Pētījumos ar iepriekš neārstētiem pacientiem abās ārstēšanas grupās, gan tajā, kurā saņēma tenofovīra alafenamīda fumarātu saturošas zāles, gan tajā, kurā saņēma tenofovīra disoproksila fumarātu saturošas zāles, 144. nedēļā novērota augstāka šādu lipīdu raksturlielumu koncentrācija tukšā dūšā: kopējais holesterīns, tiešais zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) un augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) holesterīns un triglicerīdi. Šo raksturlielumu pieauguma mediāna 144. nedēļā no sākotnējā E/C/F/TAF grupā bija lielāka nekā elvitegravīra 150 mg/kobicistata 150 mg/emtricitabīna 200 mg/tenofovīra disoproksila (fumarāta) 245 mg (E/C/F/TDF) grupā ($p < 0,001$, vērtējot starp ārstēšanas grupām konstatētās atšķirības tukšā dūšā noteiktā kopējā holesterīna, tiešā ZBL un ABL holesterīna un triglicerīdu koncentrācijā). Izmaiņu mediāna (Q1, Q3), vērtējot kopējā holesterīna un ABL holesterīna attiecību 144. nedēļā no sākotnējā, bija 0,2 (-0,3; 0,7) E/C/F/TAF grupā un 0,1 (-0,4; 0,6) E/C/F/TDF grupā ($p = 0,006$, vērtējot starp ārstēšanas grupām konstatētās atšķirības).

Pētījumā pacientiem ar vīrusu nomākumu, nomainot zāles no emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāta uz Descovy, turpinot saņemt trešo pretretrovīrusu līdzekli (pētījums GS-US-311-1089), Descovy grupā tika novērots pieaugums tukšā dūšā noteiktos lipīdu rādītājos – kopējais holesterīns, tiešais ZBL holesterīns un triglicerīdi, savukārt emtricitabīna/tenofovīra disoproksila fumarāta grupā novēroja nelielas izmaiņas no sākotnējā ($p \leq 0,009$ atšķirība starp grupām no sākotnējā). Tika novērotas nelielas izmaiņas no sākotnējā tukšā dūšā noteiktā ABL holesterīna un glikozes mediānās vērtībās un tukšā dūšā noteiktā kopējā holesterīna un ABL holesterīna attiecībā jebkurā ārstēšanas grupā 96. nedēļā. Nevienas izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Pētījumā pieaugušiem pacientiem ar vīrusu nomākumu, nomainot zāles no abakavīra/lamivudīna uz Descovy, turpinot saņemt trešo pretretrovīrusu līdzekli (pētījums GS-US-311-1717), tika novērotas nelielas izmaiņas lipīdu rādītājos.

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda drošums vērtēts 48 nedēļu garumā atklātā klīniskajā pētījumā (GS-US-292-0106), kurā ar HIV-1 inficēti iepriekš neārstēti pediātriskie pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem saņēma emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kombinācijā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti. Drošuma profils 50 pacientiem pusaudžu vecumā, kuri saņēma emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu, bija līdzīgs kā pieaugušajiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Citas īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda drošums vērtēts 144 nedēļu garumā atklātā klīniskajā pētījumā (GS-US-292-0112), kurā 248 ar HIV-1 inficēti iepriekš neārstēti pacienti ($n = 6$) vai pacienti ar vīrusu nomākumu ($n = 242$) ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (pēc Kokrofta-Golta metodes paredzamais glomerulārās filtrācijas ātrums [$aGF\dot{A}_{KG}$]: 30-69 ml/min) saņēma emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kombinācijā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti. Drošuma raksturlielumi pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem bija līdzīgi kā pacientiem ar normālu nieru darbību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda kombinācijas drošums tiks novērtēts 48 nedēļas vienas grupas, atklātā klīniskajā pētījumā (GS-US-292-1825), kurā 55 pacienti ar HIV-1 infekciju, viroloģisku supresiju un nieru slimību beigu stadijā (eGFR_{CG} < 15 ml/min), kas saņēma hronisku hemodialīzi, tika ārstēti ar emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kombinācijā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinētās tabletes veidā. Netika identificētas jaunas drošuma problēmas pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kuri saņēma hronisku hemodialīzi un kuri lietoja emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinētās tabletes veidā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda kombinācijas ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tabletes drošums (elvitegravīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds [E/C/F/TAF]) vērtēts 72 pacientiem ar HIV/HBV vienlaicīgu infekciju, kuriem veica HIV ārstēšanu atklātā klīniskajā pētījumā (GS-US-292-1249) līdz 48. nedēļai, kad pacienti no citas pretretrovīrusu shēmas (kas ietvēra tenofovīra disoproksila fumarātu [TDF] 69 no 72 pacientiem) tika pārcelti uz E/C/F/TAF. Pamatojoties uz šiem ierobežotajiem datiem, emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda drošuma raksturlielumi pacientiem ar HIV/HBV vienlaicīgu infekciju, lietojot kombinācijā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinācijas tabletes veidā, bija līdzīgi kā pacientiem ar HIV-1 monoinfekciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaklinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ja notiek pārdozēšana, jāuzrauga, vai pacientam nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšana Descovy pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus uzturošus pasākumus, arī organisma stāvokļa svarīgāko rādītāju uzraudzīšanu un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu.

Emtricitabīnu var izvadīt no organisma hemodialīzes ceļā; 3 stundas ilgā dialīzē, kas sāka 1,5 stundu laikā pēc emtricitabīna lietošanas, var izvadīt aptuveni 30% no emtricitabīna devas. Tenofovīru var efektīvi izvadīt no organisma hemodialīzes ceļā, un ekstrakcijas koeficients ir aptuveni 54%. Nav zināms, vai emtricitabīnu un tenofovīru var izvadīt ar peritoneālo dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzeklis sistēmiskai lietošanai; pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas. ATĶ kods: J05AR17.

Darbības mehānisms

Emtricitabīns ir nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI) un 2'-deзокscitidīna nukleozīdu analogs. Emtricitabīnu fosforilē šūnu enzīmi, veidojot emtricitabīna trifosfātu. Emtricitabīna trifosfāts inhibē HIV replikāciju, ar HIV reversās transkriptāzes (RT) starpniecību iekļaujoties vīrusa dezoksiribonukleīnskābē (DNS), izraisot DNS ķēdes pārrāvumu. Emtricitabīns darbojas pret HIV-1, HIV-2 un HBV.

Tenofovīra alafenamīds ir nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NtRTI) un tenofovīra (2'-deзокsiadenozīna monofosfāta analogs) fosfonamidāta priekšzāles. Tenofovīra alafenamīds spēj iekļūt šūnās un, tā kā tam raksturīga lielāka stabilitāte plazmā un intracelulāra aktivācija,

hidrolizējoties A katepsīna ietekmē, tas efektīvāk nekā tenofovīra disoproksila fumarāts spēj koncentrēt tenofovīru perifēro asiņu mononukleārajās šūnās (PAMŠ) vai HIV mērķšūnās, arī limfocītos un makrofāgos. Pēc tam šūnā esošais tenofovīrs tiek fosforilēts līdz farmakoloģiski aktīvajam metabolītam tenofovīra difosfātam. Tenofovīra difosfāts inhibē HIV replikāciju, ar HIV RT starpniecību iekļaujoties vīrusa DNS un izraisot DNS ķēdes pārrāvumu.

Tenofovīrs darbojas pret HIV-1, HIV-2 un HBV.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Emtricitabīns un tenofovīra alafenamīds uzrādīja sinerģisku pretvīrusu iedarbību šūnu kultūrā. Lietojot emtricitabīnu vai tenofovīra alafenamīdu kopā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, netika novērots antagonisms.

Emtricitabīna pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijā un klīniski iegūtiem HIV-1 izolātiem tika novērtēta limfoblastoīdu šūnu līnijās, MAGI CCR5 šūnu līnijā un perifēro asiņu mononukleārajās šūnās (PAMŠ). Emtricitabīna 50% efektīvās koncentrācijas (EC_{50}) vērtības bija robežās no 0,0013 līdz 0,64 μ M. Emtricitabīns uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret HIV-1 A, B, C, D, E, F un G apakštīpiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,007 līdz 0,075 μ M) un arī pret specifiskiem HIV-2 celmiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,007 līdz 1,5 μ M).

Tenofovīra alafenamīda pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijas un klīniski iegūtiem HIV-1 B apakštīpa izolātiem tika novērtēta limfoblastoīdu šūnu līnijās, PAMŠ, primārās monocītu/makrofāgu šūnās un CD4+-T limfocītos. Tenofovīra alafenamīda EC_{50} vērtības bija robežās no 2,0 līdz 14,7 nM. Tenofovīra alafenamīds uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret visām HIV-1 grupām (M, N un O), arī pret A, B, C, D, E, F un G apakštīpiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,10 līdz 12,0 nM) un arī pret specifiskiem HIV-2 celmiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,91 līdz 2,63 nM).

Rezistence

In vitro

Samazināta jutība pret emtricitabīnu ir saistīta ar HIV-1 RT M184V/I mutācijām.

HIV-1 izolātiem ar samazinātu jutību pret tenofovīra alafenamīdu ir vērojama HIV-1 RT K65R mutācijas ekspresija; turklāt pārejoši novērota HIV-1 RT K70E mutācija.

Iepriekš neārstēti pacienti

Veicot apkopoto datu analīzi ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri lietoja emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu (10 mg) kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti 3. fāzes pētījumos GS-US-292-0104 un GS-US-292-0111, tika noteikts plazmas HIV-1 izolātu genotips, visiem pacientiem, kuriem apstiprinātas viroloģiskas neveiksmes laikā 144. nedēļā vai agrīni pārtraucot pētījumu zāļu lietošanu bija ≥ 400 HIV-1 RNS kopiju/ml. Līdz 144. nedēļai vienu vai vairākas ar primāru rezistenci pret emtricitabīnu, tenofovīra alafenamīdu vai elvitegravīru saistītas mutācijas konstatēja HIV-1 izolātos no 12 no 22 pacientiem ar izvērtējamajiem genotipa datiem un sapārotiem sākotnējā stāvokļa un E/C/F/TAF terapijas neveiksmes izolātiem (12 no 866 pacientiem [1,4%]) salīdzinājumā ar 12 no 20 terapijas neveiksmes izolātiem no pacientiem ar izvērtējamajiem genotipa datiem E/C/F/TDF grupā (12 no 867 pacientiem [1,4%]). E/C/F/TAF grupas pacientiem konstatētās mutācijas bija RT mutācijas M184V/I (n = 11) un K65R/N (n = 2) un integrāzes mutācijas T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) un N155H (n = 2). No HIV-1 izolātiem 12 pacientiem ar rezistences attīstību E/C/F/TDF grupas pacientiem konstatētās mutācijas bija RT mutācijas M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) un L210W (n = 1) un integrāzes mutācijas E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) un N155H/S (n = 3). Vairumā HIV-1 izolātu no abu terapiju grupu pacientiem, kuros bija konstatējamās ar rezistenci pret elvitegravīru integrāzē saistītas mutācijas, bija arī konstatējamās ar rezistenci pret emtricitabīnu RT saistītas mutācijas.

Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV

Klīniskā pētījumā ar HIV virusoloģiski nomāktiem pacientiem, kuri vienlaicīgi bija inficēti ar hronisku B hepatītu un 48 nedēļas saņēma emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu, lietojot kopā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinācijas tabletes veidā [E/C/F/TAF] (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacienti atbilda rezistences analīzei. Šiem 2 pacientiem HIV-1 vai HBV nekonstatēja aminoskābju substitūcijas, kas saistītas ar rezistenci pret jebkādiem E/C/F/TAF komponentiem.

Krusteniskā rezistence ar HIV-1 inficētiem iepriekš neārstētiem pacientiem vai pacientiem ar vīrusu nomākumu

Pret emtricitabīnu rezistenti vīrusi ar M184V/I substitūciju bija krusteniski rezistenti pret lamivudīnu, bet saglabāja jutību pret didanozīnu, stavudīnu, tenofovīru un zidovudīnu.

K65R un K70E mutācijas izraisa samazinātu jutību pret abakavīru, didanozīnu, lamivudīnu, emtricitabīnu un tenofovīru, taču šādi vīrusi saglabā jutību pret zidovudīnu.

Pret vairākiem nukleozīdiem rezistents HIV-1 ar T69S dubultiespraudumu mutāciju vai ar Q151M mutācijas kompleksu, iekļaujot K65R, uzrādīja samazinātu jutību pret tenofovīra alafenamīdu.

Klīniskie dati

Nav veikti pētījumi par efektivitāti un drošumu ar Descovy iepriekš neārstētiem pacientiem.

Descovy klīniskā efektivitāte iepriekš tika noteikta pētījumos, kas veikti ar emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas E/C/F/TAF tableti.

Iepriekš neārstēti ar HIV-1 inficēti pacienti

Pētījumos GS-US-292-0104 un GS-US-292-0111 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu 200 mg emtricitabīna un 10 mg tenofovīra alafenamīda (n = 866) reizi dienā, vai 200 mg emtricitabīna + 245 mg tenofovīra disoproksila (fumarāta) (n = 867) reizi dienā, abi varianti saņēma ar 150 mg elvitegravīra + 150 mg kobicistata kā fiksētas devas kombinācijas tableti. Vidējais vecums bija 36 gadi (diapazons: 18-76), 85% bija vīrieši, 57% bija baltādaini, 25% bija melnādaini un 10% bija aziāti. Deviņpadsmit procenti pacientu tika identificēti kā spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes. Vidējais HIV-1 RNS daudzums plazmā sākotnēji bija 4,5 log₁₀ kopijas/ml (diapazons: 1,3–7,0), un 23% pacientu vīrusu slodze sākotnēji bija > 100 000 kopiju/ml. Vidējais CD4+ šūnu skaits sākotnēji bija 427 šūnas/mm³ (diapazons: 0–1 360), un 13% pacientu CD4+ šūnu skaits bija < 200 šūnu/mm³.

144. nedēļā E/C/F/TAF tika konstatēts statistisks pārkums, vērtējot spēju sasniegt HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml un salīdzinot ar E/C/F/TDF. Procentuālā atšķirība bija 4,2% (95% TI: 0,6% līdz 7,8%). Apkopotie dati par ārstēšanas iznākumu 48. un 144. nedēļā ir parādīti 4. tabulā.

4. tabula. Apkopoti dati par viroloģisko iznākumu 48. un 144. nedēļā pētījumā GS-US-292-0104 un GS-US-292-0111^{a,b}

	48. nedēļa		144. nedēļa	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml	92%	90%	84%	80%
Ārstēšanas atšķirība	2,0% (95% TI: -0,7% līdz 4,7%)		4,2% (95% TI: 0,6% līdz 7,8%)	
HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml^c	4%	4%	5%	4%
Nav datu par viroloģisko iznākumu 48. vai 144. nedēļas logā	4%	6%	11%	16%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana blakusparādības vai nāves dēļ ^d	1%	2%	1%	3%

	48. nedēļa		144. nedēļa	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana citu iemeslu dēļ, un pēdējos pieejamajos datos HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml ^e	2%	4%	9%	11%
Trūkst datu par laika logu, bet pētījuma zāles tika lietotas	1%	< 1%	1%	1%
Pacientu ar HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml īpatsvars (%) katrā apakšgrupā				
Vecums				
< 50 gadu	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 gadu	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Dzimums				
Vīrietis	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Sieviete	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Rase				
Melnādainais	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Nav melnādainais	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Vīrusu slodze sākotnēji				
≤ 100 000 kopiju/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100 000 kopiju/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
CD4+ šūnu skaits sākotnēji				
< 200 šūnu/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 šūnu/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
HIV-1 RNS < 20 kopiju/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Ārstēšanas atšķirība	0,4% (95% TI: -3,0% līdz 3,8%)		5,4% (95% TI: 1,5% līdz 9,2%)	

E/C/F/TAF = elvitegravīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds

E/C/F/TDF = elvitegravīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra disoproksila fumarāts

- a 48. nedēļas logs ilga no 294. līdz 377. dienai (ieskaitot); 144. nedēļas logs ilga no 966. līdz 1049. dienai (ieskaitot).
- b Abos pētījumos pacienti tika stratificēti, pamatojoties uz HIV-1 RNS daudzumu sākotnēji (≤ 100 000 kopiju/ml, > 100 000 kopiju/ml līdz ≤ 400 000 kopiju/ml vai > 400 000 kopiju/ml), CD4+ šūnu skaita (< 50 šūnu/μl, 50-199 šūnas/μl vai ≥ 200 šūnu/μl) un reģiona (ASV vai ārpus ASV).
- c Ietver pacientus, kuriem vīrusu slodze 48. vai 144. nedēļas logā bija ≥ 50 kopiju/ml; pacientus, kuri priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ; pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis blakusparādību (BP), nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ un kuriem ārstēšanas pārtraukšanas laikā vīrusu slodze bija ≥ 50 kopiju/ml.
- d Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu BP vai nāves dēļ jebkurā laika punktā no 1. dienas līdz laika logam, ja tā rezultātā norādītajā laika logā nav viroloģisko datu par ārstēšanu.
- e Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis BP, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, piemēram, piekrišanas atsaukšanas, novērošanas pārtraukšanas dēļ u.t.t.

Vidējais CD4+ šūnu skaita pieaugums no sākotnējā bija 230 šūnu/mm³ pacientiem, kuri saņēma E/C/F/TAF, un 211 šūnas/mm³ pacientiem, kuri saņēma E/C/F/TDF (p = 0,024) 48. nedēļā, un 326 šūnu/mm³ pacientiem, kuri saņēma E/C/F/TAF, un 305 šūnas/mm³ pacientiem, kuri saņēma E/C/F/TDF (p = 0,06) 144. nedēļā.

Descovy klīniskā efektivitāte iepriekš neārstētiem pacientiem tika noteikta pētījumā, kas veikts ar emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu (10 mg) kopā ar darunavīru (800 mg) un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti (D/C/F/TAF). Pētījumā GS-US-299-0102 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu fiksētas devas kombināciju D/C/F/TAF reizi dienā (n = 103), vai darunavīru, kobicistatu un emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu reizi dienā (n = 50). Pacientu īpatsvari ar HIV-1 RNS <50 kopijām/ml un <20 kopijām/ml plazmā parādīti 5. tabulā.

5. tabula. Viroloģiskais iznākums 24. un 48. nedēļā pētījumā GS-US-299-0102^a

	24. nedēļa		48. nedēļa	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavīrs, kobicistats un emtricitabīns/tenofovīra disoproksila fumarāts (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavīrs, kobicistats un emtricitabīns/tenofovīra disoproksila fumarāts (n = 50)
HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml	75%	74%	77%	84%
Ārstēšanas atšķirība	3,3% (95% TI: -11,4% līdz 18,1%)		-6,2% (95% TI: 19,9% līdz 7,4%)	
HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml^b	20%	24%	16%	12%
Nav datu par viroloģisko iznākumu 48. nedēļas logā	5%	2%	8%	4%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana blakusparādības vai nāves dēļ ^c	1%	0	1%	2%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana citu iemeslu dēļ, un pēdējos pieejamajos datos HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml ^d	4%	2%	7%	2%
Trūkst datu par laika logu, bet pētījuma zāles tika lietotas	0	0	0	0
HIV-1 RNS < 20 kopiju/ml	55%	62%	63%	76%
Ārstēšanas atšķirība	-3,5% (95% TI: -19,8% līdz 12,7%)		-10,7% (95% TI: -26,3% līdz 4,8%)	

D/C/F/TAF = darunavīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds

a 48. nedēļas logs ilga no 294. līdz 377. dienai (ieskaitot).

b Ietver pacientus, kuriem vīrusu slodze 48. nedēļas logā bija ≥ 50 kopiju/ml; pacientus, kuri priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ; pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis blakusparādību (BP), nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ un kuriem ārstēšanas pārtraukšanas laikā vīrusu slodze bija ≥ 50 kopiju/ml.

c Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu BP vai nāves dēļ jebkurā laika punktā no 1. dienas līdz laika logam, ja tā rezultātā norādītajā laika logā nav viroloģisko datu par ārstēšanu.

d Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis BP, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ piemēram, piekrišanas atsaukšanas, novērošanas pārtraukšanas dēļ utt.

HIV-1 inficēti pacienti ar vīrusu nomākumu

Randomizētajā, dubultklajā pētījumā GS-US-311-1089 ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem (n = 663) ar vīrusu nomākumu vērtēja efektivitāti un drošumu pārejai no terapijas ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu uz Descovy, joprojām lietojot trešo pretretrovīrusu līdzekli. Pirms iesaistīšanās pētījumā pacientiem, lietojot sākotnējo shēmu, vajadzēja būt panāktam vīrusu nomākumam (HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml), kas saglabājies stabils vismaz 6 mēnešus, un viņiem vajadzēja būt inficētiem ar HIV-1 bez mutācijām, kas būtu saistītas ar rezistenci pret emtricitabīnu vai tenofovīra alafenamīdu. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 vai nu grupā, kurai terapiju nomainīja uz Descovy (n = 333), vai arī grupā, kas turpināja sākotnējo terapijas shēmu, kas saturēja emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu (n = 330). Pacienti tika stratificēti pēc trešā līdzekļa klases iepriekšējā terapijas shēmā. Sākotnēji 46% pacientu lietoja emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu kombinācijā ar papildinātu PI un 54% pacientu lietoja emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu kombinācijā bez papildināta trešā līdzekļa.

Ārstēšanas iznākums pētījumā GS-US-311-1089 līdz 48. un 96. nedēļai ir parādīts 6. tabulā.

6. tabula. Viroloģiskais iznākums 48.^a un 96.^b nedēļā pētījumā GS-US-311-1089

	48. nedēļā		96. nedēļā	
	Terapijas shēma, kas satur Descovy (n = 333)	Terapijas shēma, kas satur emtricitabīnu/tenofovīra disoprosila fumarātu (n = 330)	Terapijas shēma, kas satur Descovy (n = 333)	Terapijas shēma, kas satur emtricitabīnu/tenofovīra disoprosila fumarātu (n = 330)
HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml	94%	93%	89%	89%
Ārstēšanas atšķirība	1,3% (95% TI: -2,5% līdz 5,1%)		-0,5% (95% TI: -5,3% līdz 4,4%)	
HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml^c	< 1%	2%	2%	1%
Nav datu par viroloģisko iznākumu 48. vai 96. nedēļas logā	5%	5%	9%	10%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana blakusparādības vai nāves dēļ ^d	2%	1%	2%	2%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana citu iemeslu dēļ, un pēdējos pieejamajos datos HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml ^e	3%	5%	7%	9%
Trūkst datu par laika logu, bet pētījuma zāles tika lietotas	< 1%	0	0	<1%
Pacientu ar HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml īpatsvars (%) atkarībā no iepriekšējās terapijas shēmas				
Papildināti PI	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Citi trešie līdzekļi	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

PI = proteāzes inhibitors

a 48. nedēļas logs ilga no 294. līdz 377. dienai (ieskaitot).

b 96. nedēļas logs ilga no 630. līdz 713. dienai (ieskaitot).

c Ietver pacientus, kuriem vīrusu slodze 48. nedēļas vai 96. nedēļas logā bija ≥ 50 kopiju/ml; pacientus, kuri priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ; pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis blakusparādību (BP), nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ un kuriem ārstēšanas pārtraukšanas laikā vīrusu slodze bija ≥ 50 kopiju/ml.

d Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu BP vai nāves dēļ jebkurā laika punktā no 1. dienas līdz laika logam, ja tā rezultātā norādītajā laika logā nav viroloģisko datu par ārstēšanu.

e Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis BP, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ piemēram, piekrišanas atsaukšanas, novērošanas pārtraukšanas dēļ utt.

Pētījumā GS-US-311-1717 pacienti, kuriem vismaz 6 mēnešus bija vīrusu nomākums (HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml), lietojot abakavīru/lamivudīnu saturošu shēmu, tika randomizēti attiecībā 1:1 vai nu zāļu nomainīti uz Descovy (N = 280), turpinot lietot sākotnējo trešo pretretrovīrusu līdzekļa devu, vai arī turpinot savu pašreizējo sākumstāvokļa abakavīru/lamivudīnu saturošo terapijas shēmu (N = 276).

Pacienti tika stratificēti pēc trešā līdzekļa klases to iepriekšējā terapijas shēmā. Sākotnēji 30% pacientu saņēma abakavīru/lamivudīnu kombinācijā ar papildinātu proteāzes inhibitoru un 70% pacientu saņēma abakavīru/lamivudīnu kombinācijā ar nepapildinātu trešo līdzekli. 48. nedēļā proporcija ar sekmīgu viroloģisko iznākumu bija šāda: Descovy saturošā terapijas shēma: 89,7% (227 no 253 pacientiem); abakavīru/lamivudīnu saturošā terapijas shēma: 92,7% (230 no 248 pacientiem). 48. nedēļā nomainīta uz Descovy saturošo terapijas shēmu bija līdzvērtīga abakavīru/lamivudīnu saturošās sākotnējās shēmas turpināšanai attiecībā uz HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml saglabāšanu.

Pacienti ar HIV-1 infekciju un viegliem vai vidējiem nieru darbības traucējumiem

Atklātajā klīniskajā pētījumā GS-US-292-0112 vērtēja emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda efektivitāti un drošumu, kurā 242 pacienti ar HIV-1 infekciju un viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ_{KG}: 30–69 ml/min) terapiju nomainīja uz emtricitabīnu un tenofovīra

alafenamīdu (10 mg) kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti. Pacientiem vismaz 6 mēnešus pirms pārejas bija bijis vīrusu nomākums (HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml).

Vidējais vecums bija 58 gadi (diapazons: 24–82), 63 pacientu (26%) vecums bija ≥ 65 gadi. Septiņdesmit deviņi procenti bija vīrieši, 63% pacientu bija baltādaini, 18% pacientu bija melnādaini, un 14% pacientu bija aziāti. Trīspadsmit procenti pacientu tika identificēti kā spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes. aGFĀ mediāna sākotnēji bija 56 ml/min, un 33% pacientu aGFĀ bija no 30 līdz 49 ml/min. Vidējais CD4+ šūnu skaits sākotnēji bija 664 šūnas/mm³ (diapazons: 126–1 813).

144. nedēļā pēc terapijas maiņas uz emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti 83,1% pacientu (197/237 pacienti) HIV-1 RNS daudzums joprojām bija < 50 kopiju/ml.

Pētījumā GS-US-292-1825 tika izvērtēta emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda kopā ar elvitegravīru un kobicistatu (fiksētas devas kombinētās tabletes veidā) efektivitāte un drošums vienas grupas, atklātā klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 55 pieaugušie ar HIV-1 infekciju un nieru slimību beigu stadijā (eGFR_{CG} < 15 ml/min), kas saņēma hronisku hemodialīzi vismaz 6 mēnešus pirms terapijas nomaiņas uz emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu (fiksētas devas kombinētās tabletes veidā). Pacientiem vismaz 6 mēnešus pirms terapijas nomaiņas bija panākta viroloģiska supresija (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml).

Vidējais vecums bija 48 gadi (diapazons: 23–64). 76% pacientu bija vīriešu dzimuma, 82% bija melnās rases un 18% bija baltās rases. 15% pacientu identificēja sevi kā spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes. Vidējais CD4+ šūnu skaits sākumstāvoklī bija 545 šūnas/mm³ (diapazons: 205–1473). 48. nedēļā 81,8% (45/55) pacientu saglabājās HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml pēc terapijas nomaiņas uz emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu (fiksētas devas kombinētā tablete). Pacientiem, kuri nomainīja terapiju, nebija klīniski nozīmīgas izmaiņas lipīdu laboratorijas testos tukšā dūšā.

Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda efektivitāte un drošums, lietojot kopā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinācijas tabletes veidā (E/C/F/TAF), tika vērtēts atklātā pētījumā GS-US-292-1249 pieaugušiem pacientiem, kuri vienlaicīgi bija inficēti ar HIV-1 un hronisku B hepatītu. 69 no 72 pacientiem bija iepriekš saņēmuši TDF saturošu pretretrovīrusu terapiju. Sākot ārstēšanu ar E/C/F/TAF, 72 pacientiem bija HIV nomākums (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) vismaz 6 mēnešus ar HBV DNS nomākumu vai bez tā un kompensēta aknu darbība. Vidējais vecums bija 50 gadi (diapazons: 28-67), 92% pacientu bija vīrieši, 69% bija baltādaini, 18% bija melnādaini un 10% bija aziāti. Vidējais sākotnējais CD4+ šūnu skaits bija 636 šūnas/mm³ (diapazons: 263-1498). 86% pacientu (62/72) bija nomākts HBV (HBV DNS < 29 SV/ml) un 42% (30/72) sākotnēji bija HBeAg pozitīvi.

No tiem pacientiem, kuri sākotnēji bija HBeAg pozitīvi, 1/30 (3,3%) sasniedza serokonversiju uz anti-HBe 48. nedēļā. No tiem pacientiem, kuri sākotnēji bija HBsAg pozitīvi, 3/70 (4,3%) sasniedza serokonversiju uz anti-HBs 48. nedēļā.

48. nedēļā 92% pacientu (66/72) saglabāja HIV-1 RNS < 50 kopijas /ml pēc pāriešanas uz emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda lietošanu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinācijas tabletes veidā. Salīdzinot ar sākotnējo, vidējās izmaiņas CD4+ šūnu skaitā 48. nedēļā bija -2 šūnas/mm³. 92% pacientu (66/72 pacientiem) bija HBV DNS < 29 SV/ml, izmantojot „trūkst datu = neveiksme” analīzi 48. nedēļā. No tiem 62 pacientiem, kuriem sākotnēji bija HBV nomākums, 59 joprojām bija nomākums un par 3 datu nebija. No tiem 10 pacientiem, kuriem sākotnēji nebija HBV nomākuma (HBV DNS ≥ 29 SV/ml), 7 izveidojās nomākums, 2 bija konstatējami dati, bet par 1 datu trūka.

Klīniskie dati par E/C/F/TAF lietošanu iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV, ir ierobežoti.

Izmaiņas kaulu minerālvielu blīvuma rādītājos

Pētījumos ar iepriekš neārstētiem pacientiem emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda kopā ar elvitegravīru un kobicistatu lietošana līdz 144. nedēļai tika saistīta ar mazāku kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) samazinājumu pēc duālās enerģijas rentgenstaru absorbcimetrijas (*dual energy X ray absorptiometry, DXA*) analīzes datiem gūžas kaulam (vidējās izmaiņas: -0,8% salīdzinājumā ar -3,4%, $p < 0,001$) un mugurkaula jostas daļai (vidējās izmaiņas: -0,9% salīdzinājumā ar -3,0%, $p < 0,001$), salīdzinot ar E/C/F/TDF. Citā pētījumā emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda kopā ar darunavīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti lietošana līdz 48. ārstēšanas nedēļai arī tika saistīta ar mazāku KMB samazinājumu (pēc gūžas kaula un mugurkaula jostas daļas DXA analīzes datiem), salīdzinot ar darunavīru, kobicistatu, emtricitabīnu un tenofovīra disoproksila fumarātu.

Pētījumā ar pieaugušiem pacientiem, kuriem bija vīrusu nomākums, KMB rādītāju uzlabojumi tika konstatēti līdz 96. nedēļai pēc pāriešanas no TDF ietverošas shēmas uz terapijas shēmu, kas ietvēra Descovy, salīdzinot ar minimālām izmaiņām, turpinot saņemt uzturošo TDF ietverošu shēmu, un veicot mērījumus ar gūžas kaula DXA analīzi (vidējās izmaiņas no sākotnējā bija 1,9% salīdzinājumā ar -0,3%, $p < 0,001$) un mugurkaula jostas daļas DXA analīzi (vidējās izmaiņas bija 2,2% salīdzinājumā ar -0,2%, $p < 0,001$).

Pētījumā pieaugušiem pacientiem ar vīrusu nomākumu nebija nozīmīgas KMB izmaiņas līdz 48. nedēļai pēc zāļu nomainīšanas terapijas shēmā no abakavīra/lamivudīna uz Descovy, salīdzinot ar terapijas shēmu, kurā tika turpināts lietot abakavīru/lamivudīnu, veicot mērījumus ar gūžas kaula DXA analīzi (vidējās izmaiņas no sākotnējā bija 0,3% salīdzinājumā ar 0,2%, $p = 0,55$) un mugurkaula jostas daļas DXA analīzi (vidējās izmaiņas no sākotnējā bija 0,1% salīdzinājumā ar $< 0,1\%$, $p = 0,78$).

Izmaiņas nieru darbības rādītājos

Pētījumos ar iepriekš neārstētiem pacientiem emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti lietošana līdz 144. nedēļai tika saistīta ar zemāku ietekmi uz nieru drošuma rādītājiem (izmantojot aGF \bar{A}_{CG} un proteīna un kreatinīna attiecību urīnā pēc 144. ārstēšanas nedēļām un albumīna un kreatinīna attiecību urīnā pēc 96. ārstēšanas nedēļām), salīdzinot ar E/C/F/TDF. 144 ārstēšanas nedēļu laikā neviens pacients nepārtrauca E/C/F/TAF lietošanu ar terapiju saistītas renālas nevēlamas blakusparādības dēļ, salīdzinot ar 12 pacientiem, kuri pārtrauca ārstēšanu E/C/F/TDF grupā ($p < 0,001$).

Citā pētījumā iepriekš neārstētiem pacientiem emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda kopā ar darunavīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tabletes lietošana tika saistīta ar zemāku ietekmi uz nieru drošuma rādītājiem 48 ārstēšanas nedēļu laikā, salīdzinot ar darunavīru un kobicistatu, kas lietots kopā ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksila fumarātu (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Pētījumā par pieaugušiem pacientiem ar vīrusu nomākumu tubulārās proteīnūrijas mērījumi bija līdzīgi pacientiem, kas nomainīja zāles uz Descovy saturošu terapijas shēmu, salīdzinājumā ar pacientiem, kas turpināja lietot abakavīru/lamivudīnu saturošu sākotnējās terapijas shēmu. 48. nedēļā mediānā procentuālā izmaiņa retinolu saistošā proteīna un kreatinīna līmeņu attiecība urīnā bija 4% pacientiem Descovy grupā un 16% pacientiem, kuri turpināja terapijas shēmu, kas iekļāva abakavīru/lamivudīnu; un bēta-2 mikroglobulīna un kreatinīna līmeņu attiecībai urīnā šis rezultāts bija 4% salīdzinājumā ar 5%.

Pediātriskā populācija

Atklātajā pētījumā GS-US-292-0106 vērtēja emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda efektivitāti, drošumu un farmakokinētiku, kurā 50 iepriekš neārstēti pusaudži ar HIV-1 infekciju saņēma emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu (10 mg), ko lietoja kopā ar elvitegravīru un kobicistatu kā fiksētas devas kombinācijas tableti. Pacientu vidējais vecums bija 15 gadi (diapazons: 12-17), un 56% pacientu bija sievietes, 12% pacientu bija aziāti, un 88% pacientu bija melnādaini. Sākotnēji mediānā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 4,7 log $_{10}$ kopijas/ml, CD4+ šūnu skaita mediāna bija 456 šūnas/mm 3 (diapazons: 95-1 110), un mediānais CD4+ % bija 23% (diapazons: 7-45%). Kopumā

22% pacientu HIV-1 RNS koncentrācija plazmā sākotnēji bija > 100 000 kopiju/ml. 48. nedēļā 92% (46/50) pacientu tika sasniegta HIV-1 RNS koncentrācija < 50 kopiju/ml, kas bija līdzīga atbildes biežumam pētījumos, kuros piedalījušies iepriekš neārstēti pieaugušie ar HIV-1 infekciju. CD4+ šūnu skaita vidējais pieaugums 48. nedēļā no sākotnējā bija 224 šūnas/mm³. Līdz 48. nedēļai netika novērota rezistences attīstība pret E/C/F/TAF.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Descovy vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās HIV-1 infekcijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas emtricitabīns ātri un plaši uzsūcas, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 līdz 2 stundās pēc devas lietošanas. Pēc emtricitabīna vairākkārtēju devu perorālas lietošanas 20 ar HIV-1 inficētiem indivīdiem (vidējais ± SD) emtricitabīna līdzsvara maksimālā koncentrācijā plazmā (C_{max}) bija $1,8 \pm 0,7$ µg/ml un laukums zem plazmas koncentrācijas - laika līknes (AUC) bija $10,0 \pm 3,1$ µg•h/ml, devu intervāls bija 24 stundas. Vidējā līdzsvara minimālā koncentrācija plazmā 24 stundas pēc devas bija vienāda vai lielāka par vidējo *in vitro* IC₉₀ vērtību anti-HIV-1 aktivitātei.

Emtricitabīna sistēmiskā iedarbība nemainījās, kad emtricitabīns tika lietots kopā ar uzturu.

Pēc lietošanas veseliem cilvēkiem kopā ar uzturu maksimālā koncentrācija plazmā tenofovīra alafenamīdam, kas tika lietots kā F/TAF (25 mg) vai E/C/F/TAF (10 mg), tika novērota aptuveni 1 stundu pēc devas lietošanas. Pēc ēšanas, vidējais C_{max} un AUC_{last} , (vidējais ± SD) pēc vienas 25 mg tenofovīra alafenamīda devas, kas tika lietota Descovy, bija attiecīgi $0,21 \pm 0,13$ µg/ml un $0,25 \pm 0,11$ µg•h/ml. Vidējais C_{max} un AUC_{last} , pēc vienas 10 mg tenofovīra alafenamīda devas, kas tika lietota E/C/F/TAF, bija attiecīgi $0,21 \pm 0,10$ µg/ml un $0,25 \pm 0,08$ µg•h/ml.

Salīdzinājumā tukšā dūšā iegūtajiem rādītājiem tenofovīra alafenamīda lietošana kopā ar augsta tauku satura maltīti (aptuveni 800 kcal, 50% tauku) izraisīja tenofovīra alafenamīda C_{max} (15–37%) samazināšanos un AUC_{last} palielināšanos (17-77%).

Izkliede

In vitro ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistījās < 4% emtricitabīna un neatkarīgi no koncentrācijas 0,02-200 µg/ml robežās. Pie maksimālās koncentrācijas plazmā vidējā zāļu koncentrācijas attiecība plazmā un asinīs ir aptuveni 1,0 un vidējā zāļu koncentrācijas attiecība spermā un plazmā ir aptuveni 4,0.

In vitro ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistās < 0,7% tenofovīra un neatkarīgi no koncentrācijas 0,01–25 µg/ml robežās. *Ex vivo* ar cilvēka plazmas olbaltumvielām klīnisko pētījumu laikā paņemtajos paraugos saistījās aptuveni 80% tenofovīra alafenamīda.

Biotransformācija

In vitro pētījumi liecina, ka emtricitabīns nav cilvēka CYP enzīmu inhibitori. Pēc [¹⁴C]-emtricitabīna lietošanas visa emtricitabīna deva tiek konstatēta urīnā (aptuveni 86%) un izkārnījumos (aptuveni 14%). Trīspadsmit procentus no devas konstatēja urīnā trīs iespējamo metabolītu veidā. Emtricitabīna biotransformācija ietver tiola daļas oksidēšanu, veidojot 3'-sulfoksīda diastereomērus (aptuveni 9% devas), un konjugāciju ar glikuronskābi, veidojot 2'-O-glikuronīdu (aptuveni 4% devas). Citi metabolīti netika identificēti.

Metabolisms ir galvenais tenofovīra alafenamīda eliminācijas ceļš cilvēka organismā; tādā veidā eliminējas > 80% no perorāli lietotas devas. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka tenofovīra alafenamīds

A katēpsīna ietekmē PAMŠ (arī limfocītos un citās HIV mērķšūnās) un makrofāgos, un karboksilesterāzes-1 ietekmē hepatocītos tiek metabolizēts līdz tenofovīram (galvenais metabolīts). *In vivo* šūnās notiek tenofovīra alafenamīda hidrolīze, veidojoties tenofovīram (galvenais metabolīts), kura fosforilācijas rezultātā veidojas aktīvais metabolīts tenofovīra difosfāts. Klīniskajos pētījumos cilvēkiem perorāli lietota 10 mg tenofovīra alafenamīda deva (kopā ar emtricitabīnu un elvitegravīru, un kobicistatu) sastāvā nodrošināja > 4 reizes lielāku tenofovīra difosfāta koncentrāciju PAMŠ un par > 90% mazāku tenofovīra koncentrāciju plazmā, salīdzinot ar perorāli lietotu 245 mg tenofovīra disoproksila (fumarāta veidā) (kopā ar emtricitabīnu un elvitegravīru, un kobicistatu) devu.

In vitro tenofovīra alafenamīdu nemetabolizē CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6. Tenofovīra alafenamīdu minimāli metabolizē CYP3A4. Lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu CYP3A inducētāju efavirenzu būtiski neietekmēja tenofovīra alafenamīda iedarbību. Pēc tenofovīra alafenamīda lietošanas [¹⁴C]-radioaktivitāte plazmā uzrādīja no laika atkarīgu profilu, un pirmajās stundās visplašāk pārstāvētais savienojums bija tenofovīra alafenamīds, bet pārējā laikā - urīnskābe.

Eliminācija

Emtricitabīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, visa deva tiek konstatēta urīnā (aptuveni 86%) un izkārnījumos (aptuveni 14%). Trīspadsmit procenti emtricitabīna devas konstatēja urīnā trīs metabolītu veidā. Emtricitabīna sistēmiskais klīrens vidēji bija 307 ml/min. Pēc perorālas lietošanas emtricitabīna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 10 stundas.

Neizmainīta tenofovīra alafenamīda izvadīšana caur nierēm ir mazāk nozīmīgais ceļš, ar urīnu izvadās < 1% no devas. Tenofovīra alafenamīds galvenokārt tiek izvadīts pēc metabolizēšanas līdz tenofovīram. Tenofovīra alafenamīda un tenofovīra plazmas mediānais pusperiods ir attiecīgi 0,51 un 32,37 stundas. Tenofovīrs tiek izvadīts caur nierēm gan ar glomerulārās filtrācijas, gan aktīvas tubulārās sekrēcijas starpniecību.

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Vecums, dzimums un etniskā piederība

Nav konstatētas klīniski nozīmīgas emtricitabīna vai tenofovīra alafenamīda farmakokinētikas atšķirības pēc vecuma, vīriešiem un sievietēm vai atkarībā no etniskās piederības.

Pediātriskā populācija

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda (kopā ar elvitegravīru un kobicistatu) iedarbība 24 pediātriskajiem pacientiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, kuri lietoja emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu pētījumā GS-US-292-0106, bija līdzīga kā iepriekš neārstētiem pieaugušajiem (7. tabula).

7. tabula. Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda farmakokinētika ar pretretrovīrusiem iepriekš neārstētiem pusaudžiem un pieaugušajiem

	Pusaudži			Pieaugušie		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2056,3 (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 = elvitegravīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra alafenamīda fumarāts

FTC = emtricitabīns; TAF = tenofovīra alafenamīda fumarāts; TFV = tenofovīrs

N/A = nav attiecināms

Dati parādīti kā vidējās vērtības (%CV).

a n = 24 pusaudži (GS-US-292-0106); n = 19 pieaugušie (GS-US-292-0102)

b n = 23 pusaudži (GS-US-292-0106, populācijas PK analīze)

c n = 539 (TAF) vai 841 (TFV) pieaugušie (GS-US-292-0111 un GS-US-292-0104, populācijas PK analīze)

Nieru darbības traucējumi

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas tenofovīra alafenamīda vai tenofovīra farmakokinētikas atšķirības veseliem cilvēkiem un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (paredzamais CrCl ≥ 15 ml/min un < 30 ml/min) tenofovīra alafenamīda 1. fāzes pētījumos. Atsevišķā 1. fāzes pētījumā tikai ar emtricitabīnu vidējā emtricitabīna sistēmiskā iedarbība bija augstāka pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (paredzamais CrCl < 30 ml/min) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) nekā indivīdiem ar normālu nieru darbību ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda drošums pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (paredzamais CrCl ≥ 15 ml/min un < 30 ml/min) nav pierādīts.

Pētījumā GS-US-292-1825 emtricitabīna un tenofovīra iedarbība 12 pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl < 15 ml/min), kas saņēma hronisku hemodialīzi un kuri tika ārstēti ar emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinētās tabletes veidā (E/C/F/TAF), bija ievērojami lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības tenofovīra alafenamīda farmakokinētikā pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kas saņēma hronisku dialīzi, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Netika identificētas jaunas drošuma problēmas pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kas saņēma hronisku hemodialīzi un kas lietoja emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu fiksētas devas kombinētās tabletes veidā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nav farmakokinētikas datu par emtricitabīnu vai tenofovīra alafenamīdu pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl < 15 ml/min), kuri nesaņem hronisku hemodialīzi. Šiem pacientiem emtricitabīna vai tenofovīra alafenamīda drošums nav pierādīts.

Aknu darbības traucējumi

Emtricitabīna farmakokinētika indivīdiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta; tomēr, tā kā aknu enzīmi nav nozīmīgi iesaistīti emtricitabīna metabolismā, aknu darbības traucējumu ietekme, visticamāk, ir ierobežota.

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas tenofovīra alafenamīda vai tā metabolīta tenofovīra farmakokinētikas pārmaiņas pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kopējā tenofovīra alafenamīda un tenofovīra koncentrācija plazmā bija zemāka nekā cilvēkiem ar normālu aknu darbību. Pēc korekciju veikšanas attiecībā uz saistīšanos ar olbaltumvielām, nesaistītā (brīvā) tenofovīra alafenamīda koncentrācija plazmā cilvēkiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un cilvēkiem ar normālu aknu darbību bija līdzīga.

B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa koinfekcija

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda farmakokinētika pacientiem ar HBV un/vai HCV koinfekciju nav pilnībā izvērtēta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par emtricitabīna farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Emtricitabīnam ir pierādīts zems kancerogenitātes potenciāls pelēm un žurkām.

Tenofovīra alafenamīda nekļīniskajos standartpētījumos ar žurkām un suņiem atklāts, ka primārie toksicitātes mērķorgāni ir kauli un nieres. Toksiskā ietekme uz kauliem tika novērota kā samazināts KMB žurkām un suņiem, kad tenofovīra iedarbība bija vismaz četras reizes lielāka par to, kāda paredzama pēc Descovy lietošanas. Suņiem pēc tenofovīra alafenamīda un tenofovīra iedarbības, kas bija attiecīgi apmēram 4 līdz 17 reizes lielāka par to, kāda paredzama pēc Descovy lietošanas, novēroja minimālu histiocītu infiltrāciju acīs.

Tenofovīra alafenamīdam netika konstatēta mutagenitāte vai klastogenitāte konvencionālajos genotoksicitātes testos.

Tā kā pēc tenofovīra alafenamīda lietošanas tenofovīra iedarbība ir mazāka nekā pēc tenofovīra disoproksila fumarāta lietošanas, kancerogenitātes pētījumi un perinatālais un postnatālais pētījums ar žurkām veikts tikai ar tenofovīra disoproksila fumarātu. Standartpētījumos iegūtie dati par iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Reproductīvās toksicitātes pētījumi žurkām un trušiem neuzrādīja ietekmi uz pārošanās, auglības, grūsnības vai augļa parametriem. Tomēr perinatālās un postnatālās toksicitātes pētījumā tenofovīra disoproksila fumarāts mazināja mazuļu dzīvotspējas indeksu un ķermeņa masu, lietojot mātītēm toksiskas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

Apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds
Makrogols 3350
Talks
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari ar vītni, no iekšpuses klāta ar indukcijas aktivētu alumīnija folijas pārklājumu, satur 30 apvalkotās tabletes. Katrā pudelē ir silikagēla mitruma absorbents un poliestera gredzens.

Pieejami šāda lieluma iepakojumi: kartona kastītes, kuras satur 1 pudeli ar 30 apvalkotām tabletēm un kartona kastītes, kuras satur 60 (2 pudeles x 30) un 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 21. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 11. februārī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARĶĒJUMA TEKSTS UZ PUDELES UN KĀRBIŅAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Descovy 200 mg/10 mg apvalkotās tabletes
emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 10 mg tenofovīra alafenamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

60 (2 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. **Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.**

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1099/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/16/1099/002 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes
EU/1/16/1099/005 60 (2 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Descovy 200 mg/10 mg [tikai uz ārējā iepakojuma]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARĶĒJUMA TEKSTS UZ PUDELES UN KĀRBIŅAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Descovy 200 mg/25 mg apvalkotās tabletes
emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 25 mg tenofovīra alafenamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

60 (2 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. **Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.**

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1099/003 30 apvalkotās tabletes
EU/1/16/1099/004 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes
EU/1/16/1099/006 60 (2 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Descovy 200 mg/25 mg [tikai uz ārējā iepakojuma]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Descovy 200 mg/10 mg apvalkotās tabletes emtricitabine/tenofovir alafenamide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Descovy un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Descovy lietošanas
3. Kā lietot Descovy
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Descovy
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Descovy un kādam nolūkam to lieto

Descovy satur divas aktīvās vielas:

- **emtricitabīnu** – pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI);
- **tenofovīra alafenamīdu** – pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NtRTI).

Descovy bloķē reversās transkriptāzes enzīma darbību, kas ir svarīgi, lai vīruss vairotos. Tādējādi, Descovy samazina HIV daudzumu Jūsu organismā.

Descovy kombinācijā ar citām zālēm paredzētas **cilvēka imūndeficīta 1. tipa vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai** pieaugušajiem un pusaudžiem, sākot no 12 gadu vecuma, ja viņu ķermeņa masa ir vismaz 35 kg.

2. Kas Jums jāzina pirms Descovy lietošanas

Nelietojiet Descovy šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija pret emtricitabīnu, tenofovīra alafenamīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Descovy lietošanas laikā Jums jāatrodas ārsta uzraudzībā.

Ar šīm zālēm nevar izārstēt HIV infekciju. Lietojot Descovy, Jums vēl aizvien var rasties infekcijas vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības.

Pirms Descovy lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- **ja Jums ir aknu darbības problēmas vai ir bijusi aknu slimība, tostarp hepatīts.** Pacientiem ar aknu slimību, tostarp hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zālēm, ir

palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknu darbību saistītu komplikāciju rašanās risks. Ja Jums ir B hepatīta infekcija, ārsts uzmanīgi apsvērs Jums piemērotāko ārstēšanas shēmu.

Ja Jums ir B hepatīta infekcija, aknu problēmas pēc Descovy lietošanas pārtraukšanas var pasliktināties. Nepārtrauciet Descovy lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu: skatīt 3. punktu *Nepārtrauciet lietot Descovy*;

- Jūsu ārsts var izvēlēties neparakstīt Jums Descovy, ja Jūsu vīrusam ir noteikta rezistences mutācija, jo, iespējams, Descovy nespēs efektīvi samazināt HIV daudzumu Jūsu organismā.
- **Ja Jums ir bijusi nieru slimība vai ja, veicot pārbaudes, Jums ir konstatētas nieru problēmas.** Ārsts var nozīmēt asins analīzes, lai uzraudzītu Jūsu nieru darbību gan brīdī, kad ārstēšana ar Descovy tiek uzsākta, gan tās gaitā.

Descovy lietošanas laikā

Uzsākot Descovy lietošanu, novērojiet, vai nerodas:

- **iekaisuma vai infekcijas pazīmes;**
- **sāpes locītavās, stīvums vai kaulu problēmas.**

→ **Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, nekavējoties pastāstiet ārstam.** Plašāku informāciju skatīt 4. punktā *Iespējamās blakusparādības*.

Pastāv iespēja, ka, lietojot Descovy ilgāku laika periodu, Jums varētu rasties nieru darbības traucējumi (skatīt *Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*).

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 11 gadu vecumam vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 35 kg. Descovy lietošana bērniem līdz 11 gadu vecumam līdz šim nav pētīta.

Citas zāles un Descovy

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Iespējama Descovy mijiedarbība ar citām zālēm. Rezultātā var mainīties Descovy vai citu zāļu daudzums asinīs. Tas var traucēt normālu zāļu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Dažos gadījumos ārstam var nākties pielāgot devu vai pārbaudīt līmeni asinīs.

Zāles B hepatīta infekcijas ārstēšanai

Descovy nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kuru sastāvā ir:

- **tenofovīra alafenamīds;**
- **tenofovīra disoproksils;**
- **lamivudīns;**
- **adefovīra dipivoksils.**

→ **Pastāstiet ārstam**, ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm.

Citi zāļu veidi:

Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs lietojat šādas zāles:

- **antibiotikas**, lieto baktēriju infekciju ārstēšanai, ieskaitot tuberkulozi:
 - rifabutīns, rifampicīns un rifapentīns;
- **pretvīrusu līdzekļus, lieto HIV ārstēšanai:**
 - emtricitabīns un tipranavīrs;
- **pretkrampju līdzekļus**, ko lieto, lai ārstētu epilepsiju, piemēram:
 - karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns;

- **augu izcelsmes līdzekļus**, ko lieto depresijas un trauksmes ārstēšanai:
 - asinszāle (*hypericum perforatum*).

→ **Pastāstiet ārstam, ja lietojat šīs vai jebkādas citas zāles.** Nepārtrauciet ārstēšanu, nesazinoties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība, un pajautājiet par pretretrovīrusu terapijas iespējamiem ieguvumiem un riskiem Jums un Jūsu bērnam.

Ja Jūs esat lietojusi Descovy grūtniecības laikā, Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Descovy. Tas ir tāpēc, ka viena šo zāļu aktīvā viela izdalās ar mātes pienu.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Descovy var izraisīt reiboni. Ja Jums Descovy lietošanas laikā rodas reibonis, nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet ierīces un mehānismus.

Descovy satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Descovy

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir:

Pieaugušie: viena tablete katru dienu kopā ar uzturu vai bez tā.

Pusaudži no 12 gadu vecuma, ja ķermeņa masa ir vismaz 35 kg: viena tablete katru dienu kopā ar uzturu vai bez tā.

Rūgtās garšas dēļ ieteicams nekošļāt un nesasmalcināt tableti.

Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, Jūs varat sadalīt to uz pusēm. Lietojiet abas tabletes puses vienu pēc otras, lai lietotu pilnu devu. Neuzglabājiet sadalīto tableti.

Vienmēr lietojiet ārsta ieteikto devu. Tas nepieciešams, lai nodrošinātu zāļu pilnīgu efektivitāti un mazinātu rezistences veidošanos pret ārstēšanu. Nemainiet devu, ja to darīt nav ieteicis ārsts.

Ja Jums tiek veikta dialīze, lietojiet Descovy dienas devu pēc dialīzes procedūras beigām.

Ja esat lietojis Descovy vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Descovy vairāk par ieteikto devu, Jūs esat pakļauts augstākam šo zāļu blakusparādību riskam (skatīt 4. punktu, *Iespējamās blakusparādības*).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Paņemiet tablešu pudeli līdzi, tādējādi Jūs varēsiet parādīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Descovy

Ir svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu Descovy devu.

Ja esat izlaidis Descovy devu:

- **ja ievērojat to 18 stundu laikā** kopš paredzētā Descovy lietošanas laika, ieņemiet tableti, cik ātri vien iespējams. Lietojiet nākamo devu kā paredzēts;
- **ja ievērojat to pēc 18 stundām vai vēlāk** pēc paredzētā Descovy lietošanas laika, nelietojiet nokavēto devu. Nogaidiet un lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā.

Ja 1 stundas laikā pēc Descovy lietošanas Jums sākas vemšana, lietojiet vēl vienu tableti.

Nepārtrauciet lietot Descovy

Nepārtrauciet Descovy lietošanu, vispirms neapsprīžoties ar ārstu. Descovy lietošanas pārtraukšana var nopietni ietekmēt turpmākās ārstniecības efektivitāti. Ja kāda iemesla dēļ Descovy lietošana tiek pārtraukta, pirms Descovy tablešu lietošanas atsākšanas, sazinieties ar ārstu.

Kad Jūsu rīcībā esošais Descovy daudzums ir samazinājies, vērsieties pie ārsta vai farmaceita. Tas ir ļoti svarīgi, jo, pārtraucot zāļu lietošanu, pat uz dažām dienām, vīrusa iedarbība var pastiprināties. Šādā gadījumā slimību var būt grūtāk ārstēt.

Ja Jums ir gan HIV infekcija, gan B hepatīts, ir ļoti svarīgi, lai Jūs nepārtrauktu Descovy lietošanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu. Jums var būt jāveic asins analīzes vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Dažiem pacientiem ar progresējušu aknu slimību vai cirozi, ārstēšanās pārtraukšana var pastiprināt hepatītu, kas var būt dzīvībai bīstami.

→ **Nekavējoties informējiet ārstu** par jauniem vai neparastiem simptomiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, īpaši par simptomiem, ko Jūs saistāt ar B hepatīta infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās nopietnās blakusparādības: nekavējoties pastāstiet ārstam

- **Iekaisuma vai infekcijas pazīmes.** Dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) un kuriem bijušas iepriekšējas oportūnistiskas infekcijas (infekcijas, kas attīstās cilvēkiem ar imūnsistēmas nomākumu), var rasties iepriekšējo infekciju iekaisuma simptomi vai pazīmes drīz pēc pretretrovīrusu terapijas uzsākšanas. Šie simptomi var liecināt, ka Jūsu organisma uzlabotā imūnsistēma cīnās ar infekciju, kas iepriekš noritējusi bez redzamiem simptomiem.
- Uzsākot lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var veidoties arī **autoimūni traucējumi** (imūnsistēma uzbrūk ķermeņa veselajiem audiem). Autoimūnie traucējumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Vērojiet, vai nerodas kādi infekcijas simptomi vai citi simptomi, piemēram:
 - muskuļu vājums;

- vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un pārvietojas augšup pa ķermeni;
- sirdsklauves, trīce vai hiperaktivitāte.

→ Ja ievērojat augšminētās blakusparādības, nekavējoties pastāstiet ārstam.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

(var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša (nelabums).

Bieži sastopamas blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- neparasti sapņi;
- galvassāpes;
- reibonis;
- caureja;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- gāzes (vēdera pūšanās);
- izsitumi;
- nogurums (nespēks).

Retāk sastopamās blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- zems sarkano asins šūnu skaits (*anēmija*);
- gremošanas traucējumi, kas rada nepatīkamu sajūtu pēc ēšanas (*dispepsija*);
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums (*angioneirotiskā tūska*);
- nieze (*pruritus*);
- nātrene (*urticaria*);
- sāpes locītavās (*artralģija*).

→ Ja kāda no šīm blakusparādībām pastiprinās, pastāstiet to ārstam.

Citas blakusparādības, kuras var novērot HIV ārstēšanas laikā

Sekojošo blakusparādību biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

- **Kaulu problēmas.** Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus kā Descovy, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par *osteonekrozi* (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Šo zāļu lietošana ilgāku laiku, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums un palielināts ķermeņa svars var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir:
 - locītavu stīvums;
 - smeldze un sāpes locītavās (īpaši gūžās, ceļos un plecos);
 - apgrūtinātas kustības.

→ Ja ievērojat kādu no šīm blakusparādībām, pastāstiet ārstam.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.**

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Descovy

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Descovy satur

Aktīvās vielas ir emtricitabīns un tenofovīra alafenamīds. Katra Descovy apvalkotā tablete satur 200 mg emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 10 mg tenofovīra alafenamīda.

Citas sastāvdaļas ir

Tabletes kodols:

mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts.

Apvalks:

polivinilspirts, titāna dioksīds, makrogols 3350, talks, melnais dzelzs oksīds (E172).

Descovy ārējais izskats un iepakojums

Descovy apvalkotās tabletes ir pelēkas, taisnstūra formas tabletes, ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un numuru „210” otrā tabletes pusē.

Descovy ir pieejams pudelēs pa 30 tabletēm (ar silikagēla mitruma absorbentu, kam jāatrodas pudelē, lai pasargātu no mitruma). Silikagēla mitruma absorbents atrodas atsevišķā paciņā vai skārda kārbīņā un to nedrīkst norīt.

Pieejami šāda lieluma iepakojumi: kartona kastītes, kuras satur 1 pudeli ar 30 apvalkotām tabletēm un kartona kastītes, kuras satur 60 (2 pudeles x 30) un 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Descovy 200 mg/25 mg apvalkotās tabletes emtricitabine/tenofovir alafenamide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Descovy un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Descovy lietošanas
3. Kā lietot Descovy
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Descovy
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Descovy un kādam nolūkam to lieto

Descovy satur divas aktīvās vielas:

emtricitabīnu – pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI);

tenofovīra alafenamīdu – pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NtRTI).

Descovy bloķē reversās transkriptāzes enzīma darbību, kas ir svarīgi, lai vīruss vairotos. Tādējādi, Descovy samazina HIV daudzumu Jūsu organismā.

Descovy kombinācijā ar citām zālēm paredzētas **cilvēka imūndeficīta 1. tipa vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai** pieaugušajiem un pusaudžiem, sākot no 12 gadu vecuma, ja viņu ķermeņa masa ir vismaz 35 kg.

2. Kas Jums jāzina pirms Descovy lietošanas

Nelietojiet Descovy šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija pret emtricitabīnu, tenofovīra alafenamīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Descovy lietošanas laikā Jums jāatrodas ārsta uzraudzībā.

Ar šīm zālēm nevar izārstēt HIV infekciju. Lietojot Descovy, Jums vēl aizvien var rasties infekcijas vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības.

Pirms Descovy lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- **ja Jums ir aknu darbības problēmas vai ir bijusi aknu slimība, tostarp hepatīts.** Pacientiem ar aknu slimību, tostarp hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zālēm, ir

palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknu darbību saistītu komplikāciju rašanās risks. Ja Jums ir B hepatīta infekcija, ārsts uzmanīgi apsvērs Jums piemērotāko ārstēšanas shēmu.

Ja Jums ir B hepatīta infekcija, aknu problēmas pēc Descovy lietošanas pārtraukšanas var pasliktināties. Nepārtrauciet Descovy lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu: skatīt 3. punktu *Nepārtrauciet lietot Descovy*;

- Jūsu ārsts var izvēlēties neparakstīt Jums Descovy, ja Jūsu vīrusam ir noteikta rezistences mutācija, jo, iespējams, Descovy nespēs efektīvi samazināt HIV daudzumu Jūsu organismā.
- **Ja Jums ir bijusi nieru slimība vai ja, veicot pārbaudes, Jums ir konstatētas nieru problēmas.** Ārsts var nozīmēt asins analīzes, lai uzraudzītu Jūsu nieru darbību gan brīdī, kad ārstēšana ar Descovy tiek uzsākta, gan tās gaitā.

Descovy lietošanas laikā

Uzsākot Descovy lietošanu, novērojiet, vai nerodas:

- **iekaisuma vai infekcijas pazīmes;**
- **sāpes locītavās, stīvums vai kaulu problēmas.**

→ **Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, nekavējoties pastāstiet ārstam.** Plašāku informāciju skatīt 4. punktā *Iespējamās blakusparādības*.

Pastāv iespēja, ka, lietojot Descovy ilgāku laika periodu, Jums varētu rasties nieru darbības traucējumi (skatīt *Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*).

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 11 gadu vecumam vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 35 kg. Descovy lietošana bērniem līdz 11 gadu vecumam līdz šim nav pētīta.

Citas zāles un Descovy

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Iespējama Descovy mijiedarbība ar citām zālēm. Rezultātā var mainīties Descovy vai citu zāļu daudzums asinīs. Tas var traucēt normālu zāļu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Dažos gadījumos ārstam var nākties pielāgot devu vai pārbaudīt līmeni asinīs.

Zāles B hepatīta infekcijas ārstēšanai

Descovy nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kuru sastāvā ir:

- **tenofovīra alafenamīds;**
- **tenofovīra disoproksils;**
- **lamivudīns;**
- **adefovīra dipivoksils.**

→ **Pastāstiet ārstam**, ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm.

Citi zāļu veidi:

Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs lietojat šādas zāles:

- **antibiotikas**, lieto baktēriju infekciju ārstēšanai, ieskaitot tuberkulozi:
 - rifabutīns, rifampicīns un rifapentīns;
- **pretvīrusu līdzekļus, lieto HIV ārstēšanai:**
 - emtricitabīns un tipranavīrs;
- **pretkrampju līdzekļus**, ko lieto, lai ārstētu epilepsiju, piemēram:
 - karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns;

- **augu izcelsmes līdzekļus**, ko lieto depresijas un trauksmes ārstēšanai:
 - asinszāle (*hypericum perforatum*).

→ **Pastāstiet ārstam, ja lietojat šīs vai jebkādas citas zāles.** Nepārtrauciet ārstēšanu, nesazinoties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība, un pajautājiet par pretretrovīrusu terapijas iespējamiem ieguvumiem un riskiem Jums un Jūsu bērnam.

Ja Jūs esat lietojusi Descovy grūtniecības laikā, Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Descovy. Tas ir tāpēc, ka viena šo zāļu aktīvā viela izdalās ar mātes pienu.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Descovy var izraisīt reiboni. Ja Jums Descovy lietošanas laikā rodas reibonis, nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet ierīces un mehānismus.

Descovy satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Descovy

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir:

Pieaugušie: viena tablete katru dienu kopā ar uzturu vai bez tā.

Pusaudži no 12 gadu vecuma, ja ķermeņa masa ir vismaz 35 kg: viena tablete katru dienu kopā ar uzturu vai bez tā.

Rūgtās garšas dēļ ieteicams nekošļāt un nesasmalcināt tableti.

Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, Jūs varat sadalīt to uz pusēm. Lietojiet abas tabletes puses vienu pēc otras, lai lietotu pilnu devu. Neuzglabājiet sadalīto tableti.

Vienmēr lietojiet ārsta ieteikto devu. Tas nepieciešams, lai nodrošinātu zāļu pilnīgu efektivitāti un mazinātu rezistences veidošanos pret ārstēšanu. Nemainiet devu, ja to darīt nav ieteicis ārsts.

Ja Jums tiek veikta dialīze, lietojiet Descovy dienas devu pēc dialīzes procedūras beigām.

Ja esat lietojis Descovy vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Descovy vairāk par ieteikto devu, Jūs esat pakļauts augstākam šo zāļu blakusparādību riskam (skatīt 4. punktu, *Iespējamās blakusparādības*).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Paņemiet tablešu pudeli līdzi, tādējādi Jūs varēsiet parādīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Descovy

Ir svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu Descovy devu.

Ja esat izlaidis Descovy devu:

- **ja ievērojat to 18 stundu laikā** kopš paredzētā Descovy lietošanas laika, ieņemiet tableti, cik ātri vien iespējams. Lietojiet nākamo devu kā paredzēts;
- **ja ievērojat to pēc 18 stundām vai vēlāk** pēc paredzētā Descovy lietošanas laika, nelietojiet nokavēto devu. Nogaidiet un lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā.

Ja 1 stundas laikā pēc Descovy lietošanas Jums sākas vemšana, lietojiet vēl vienu tableti.

Nepārtrauciet lietot Descovy

Nepārtrauciet Descovy lietošanu, vispirms neapspriežoties ar ārstu. Descovy lietošanas pārtraukšana var nopietni ietekmēt turpmākās ārstniecības efektivitāti. Ja kāda iemesla dēļ Descovy lietošana tiek pārtraukta, pirms Descovy tablešu lietošanas atsākšanas, sazinieties ar ārstu.

Kad Jūsu rīcībā esošais Descovy daudzums ir samazinājies, vērsieties pie ārsta vai farmaceita. Tas ir ļoti svarīgi, jo, pārtraucot zāļu lietošanu, pat uz dažām dienām, vīrusa iedarbība var pastiprināties. Šādā gadījumā slimību var būt grūtāk ārstēt.

Ja Jums ir gan HIV infekcija, gan B hepatīts, ir ļoti svarīgi, lai Jūs nepārtrauktu Descovy lietošanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu. Jums var būt jāveic asins analīzes vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Dažiem pacientiem ar progresējušu aknu slimību vai cirozi, ārstēšanās pārtraukšana var pastiprināt hepatītu, kas var būt dzīvībai bīstami.

→ **Nekavējoties informējiet ārstu** par jauniem vai neparastiem simptomiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, īpaši par simptomiem, ko Jūs saistāt ar B hepatīta infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās nopietnās blakusparādības: nekavējoties pastāstiet ārstam

- **Iekaisuma vai infekcijas pazīmes.** Dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) un kuriem bijušas iepriekšējas oportūnistiskas infekcijas (infekcijas, kas attīstās cilvēkiem ar imūnsistēmas nomākumu), var rasties iepriekšējo infekciju iekaisuma simptomi vai pazīmes drīz pēc pretretrovīrusu terapijas uzsākšanas. Šie simptomi var liecināt, ka Jūsu organisma uzlabotā imūnsistēma cīnās ar infekciju, kas iepriekš noritējusi bez redzamiem simptomiem.

- Uzsākot lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var veidoties arī **autoimūni traucējumi** (imūnsistēma uzbrūk ķermeņa veselajiem audiem). Autoimūnie traucējumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Vērojiet, vai nerodas kādi infekcijas simptomi vai citi simptomi, piemēram:
 - muskuļu vājums;
 - vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un pārvietojas augšup pa ķermeni;
 - sirdsklauves, trīce vai hiperaktivitāte.

→ Ja ievērojat augšminētās blakusparādības, nekavējoties pastāstiet ārstam.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

(var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša (nelabums).

Bieži sastopamas blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- neparasti sapņi;
- galvassāpes;
- reibonis;
- caureja;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- gāzes (vēdera pūšanās);
- izsitumi;
- nogurums (*nespēks*).

Retāk sastopamās blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- zems sarkano asins šūnu skaits (*anēmija*);
- gremošanas traucējumi, kas rada nepatīkamu sajūtu pēc ēšanas (*dispepsija*);
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums (*angioneirotiskā tūska*);
- nieze (*pruritus*);
- nātrene (*urticaria*);
- sāpes locītavās (*artralģija*).

→ Ja kāda no šīm blakusparādībām pastiprinās, pastāstiet to ārstam.

Citas blakusparādības, kuras var novērot HIV ārstēšanas laikā

Sekojošo blakusparādību biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

- **Kaulu problēmas.** Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus kā Descovy, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par *osteonekrozi* (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Šo zāļu lietošana ilgāku laiku, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums un palielināts ķermeņa svars var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir:
 - locītavu stīvums;
 - smeldze un sāpes locītavās (īpaši gūžās, ceļos un plecos);
 - apgrūtinātas kustības.

→ Ja ievērojat kādu no šīm blakusparādībām, pastāstiet ārstam.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V** pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Descovy

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Descovy satur

Aktīvās vielas ir emtricitabīns un tenofovīra alafenamīds. Katra Descovy apvalkotā tablete satur 200 mg emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 25 mg tenofovīra alafenamīda.

Citas sastāvdaļas ir

Tabletes kodols:

mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrijs sāls, magnija stearāts.

Apvalks:

polivinilspirts, titāna dioksīds, makrogols 3350, talks, indigokarmīna alumīnija laka (E132)

Descovy ārējais izskats un iepakojums

Descovy apvalkotās tabletes ir zilas, taisnstūra formas tabletes, ar iegravētu uzrakstu „GSI” vienā pusē un numuru „225” otrā tabletes pusē.

Descovy ir pieejams pudelēs pa 30 tabletēm (ar silikagēla mitruma absorbentu, kam jāatrodas pudelē, lai pasargātu no mitruma). Silikagēla mitruma absorbents atrodas atsevišķā paciņā vai skārda kārbīņā un to nedrīkst norīt.

Pieejami šāda lieluma iepakojumi: kartona kastītes, kuras satur 1 pudeli ar 30 apvalkotām tabletēm un kartona kastītes, kuras satur 60 (2 pudeles x 30) un 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.