

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Descovy 200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate, ekwivalenti għal 10 mg ta' tenofovir alafenamide.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, griża, b'forma rettangolari, b'daqs ta' 12.5 mm x 6.4 mm imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u "210" fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Descovy huwa indikat flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħrajn għall-trattament ta' adulti u adolexxenti (minn età ta' 12-il sena u aktar b'piż tal-gisem ta' mill-inqas 35 kg) infettati bil-virus ta' tip 1 tal-immunodeficijenza umana (HIV-1) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni bl-HIV.

#### Pożoloġija

Descovy għandu jinghata kif muri f'Tabella 1.

**Tabella 1: Doża ta' Descovy skont it-tielet mediċina fil-kors ta' kura kontra l-HIV**

Doża ta' Descovy	It-tielet mediċina fil-kors ta' kura kontra l-HIV (ara sezzjoni 4.5)
Descovy 200/10 mg darba kuljum	Atazanavir ma' ritonavir jew cobicistat Darunavir ma' ritonavir jew cobicistat <sup>1</sup> Lopinavir ma' ritonavir
Descovy 200/25 mg darba kuljum	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapine, rilpivirine, raltegravir

<sup>1</sup> Descovy 200/10 mg flimkien ma' darunavir 800 mg u cobicistat 150 mg, mogħtija bħala pillola kombinata ta' doża fissa, ġie studjat f'individwi li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, ara sezzjoni 5.1.

#### *Doži maqbuża*

Jekk il-pazjent jinsa jieħu doża ta' Descovy fi żmien 18-il siegħa mill-hin li fih tittieħed is-soltu, il-pazjent għandu jieħu Descovy kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' Descovy b'iktar minn 18-il siegħa, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ħa Descovy għandha tittieħed pillola oħra.

#### *Anzjani*

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Descovy mhu meħtieġ f'pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

### *Indeboliment renali*

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Descovy mhu meħtieġ f'adulti u adolexxenti (li jkollhom 12-il sena u aktar u li jiżnu mill-inqas 35 kg) bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl) stmata ta'  $\geq 30$  mL/min. Descovy għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'CrCl stmata li tonqos taħt 30 mL/min waqt it-trattament (ara sezzjoni 5.2).

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Descovy f'adulti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta'  $< 15$ -il mL/min) fuq emodijalisi kronika; madankollu, Descovy ġeneralment għandu jiġi evitat iżda jista' jintuża f'dawn il-pazjenti jekk il-benefiċċji potenzjali huma kkunsidrati akbar mir-riskji potenzjali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Fil-ġranet tal-omodijalisi, Descovy għandu jingħata wara li jitlesta t-trattament bl-omodijalisi.

Descovy għandu jiġi evitat f'pazjenti b'CrCl stmata ta'  $\geq 15$ -il mL/min u  $< 30$  mL/min, jew  $< 15$ -il mL/min li mhumiex fuq emodijalisi kronika, peress li s-sigurtà ta' Descovy ma ġietx stabbilita f'dawn il-popolazzjonijiet.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża fi tfal li għandhom inqas minn 18-il sena b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju.

### *Indeboliment epatiku*

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Descovy mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Descovy fit-tfal ta' età inqas minn 12-il sena, jew li jiżnu  $< 35$  kg, għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Descovy għandu jittieħed darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Minhabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li l-pillola miksiya b'rita ma tintmagħadx u ma titfarrakx.

Għall-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pillola shiħa, il-pillola tista' tinqasam min-nofs u ż-żewġ nofsijiet jittieħdu wiehed wara l-ieħor, biex jiġi żgurat li d-doża shiħa tittieħed immedjatament.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu**

### Pazjenti ko-infettati kemm bl-HIV kif ukoll bil-virus ta' l-epatite B jew Ċ

Pazjenti b'epatite kronika B jew Ċ u li huma ttrattati b'terapija antiretrovirali huma f'riskju akbar għal reazzjonijiet avversi epatiċi severi u potenzjalment fatali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Descovy f'pazjenti ko-infettati bl-HIV-1 u bil-virus tal-epatite Ċ (HCV) ma ġewx stabbiliti.

Tenofovir alafenamide huwa attiv kontra l-virus tal-epatite B (HBV - *hepatitis B virus*). It-twaqqif tat-trattament bi Descovy f'pazjenti ko-infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV jista' jkun assoċjat ma' epatite severa u akuta li tmur għall-aġħar. Pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV li jwaqqfu Descovy għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib b'eżaminazzjonijiet kemm kliniċi u kemm tal-laboratorju almenu għal diversi xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.

## Mard tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Descovy f'pazjenti b'disturbi tal-fwied sottostanti sinifikanti ma ġewx stabbiliti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti li diġà jbatu minn disfunzjoni tal-fwied li tinkludi epatite attiva kronika, għandhom żieda fil-frekwenza ta' anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata (CART) u jeħtieġ li jiġu monitorjati skont il-prattika normali. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-mard tal-fwied qed imur għall-agħar f'pazjenti b'hal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom ikunu kkunsidrati.

## Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-dem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-dem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

## Disfunzjoni tal-mitokondrija wara esponiment *in utero*

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti l-kura b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrapportati huma disturbi ematoloġici (anemija, newtropenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġici li deheru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġieba mhux normali). Bhalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġici jgħaddux maż-żmien jew huwiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija espota fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati klinici severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikulari riżultati newroloġici. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trażmissjoni vertikali ta' HIV.

## Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali u tista' tikkawża kundizzjonijiet klinici serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet b'hal dawn kienu osservati matul l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti jinkludu retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u t-trattament jinbeda meta meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (b'hal-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li seħħew fl-isfond ta' riattivazzjoni immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli, u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

## Pazjenti b'mutazzjonijiet li jkun fihom HIV-1

Descovy għandu jiġi evitat f'pazjenti li fil-passat kienu ġew ikkurati b'antiretrovirali, b'HIV-1 li jkun fiha l-mutazzjoni K65R (ara sezzjoni 5.1).

### Terapija nukleoside tripla

Kien hemm rapporti ta' rata għolja ta' falliment viroloġiku u ta' feġġa ta' rezistenza li seħħew it-tnejn li huma fi stadju bikri, meta tenofovir disoproxil kien ikkombinat ma' lamivudine u abacavir, kif ukoll ma' lamivudine u didanosine bħala kors ta' għoti ta' darba kuljum. Għalhekk, l-istess problemi jistgħu jiġi osservati jekk Descovy jingħata mat-tielet analogu tan-nukleosidi.

### Infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti li jieħdu Descovy jew terapija antiretrovirali oħra jistgħu jkomplu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħra tal-infezzjoni tal-HIV u, għalhekk, għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'mard konness mal-HIV.

### Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li tkun ġejja minn ħafna fatturi (li jinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, konsum tal-alkoħol, immunosoppressjoni severa, indiċi oġġla tal-piż tal-ġisem), kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi partikularment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieħdu parir mediku jekk ikollhom uġiġħ fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

### Nefrotossicità

Każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' indeboliment tal-kliewi, inklużi insuffiċjenza akuta tal-kliewi u tubulopatija prossimali tal-kliewi ġew irrappurtati bi prodotti li fihom tenofovir alafenamide. Riskju potenzjali ta' nefrotossicità li jirriżulta minn esponiment kroniku għal livelli baxxi ta' tenofovir minħabba d-dożaġġ b'tenofovir alafenamide ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 5.3).

Huwa rakkomandat li l-funzjoni tal-kliewi tiġi evalwata fil-pazjenti kollha qabel, jew meta tinbeda t-terapija b'Descovy u li tkun immonitorjata wkoll waqt it-terapija fil-pazjenti kollha kif klinikament xieraq. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' Descovy f'pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-kliewi jew evidenza ta' tubulopatija renali prossimali.

### Pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika

Descovy ġeneralment għandu jiġi evitat, iżda jista' jintuza f'adulti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika jekk il-benefiċċji potenzjali jkun akbar mir-riskji potenzjali (ara sezzjoni 4.2). Fi studju ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF) f'adulti infettati b'HIV-1 b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika, l-effikaċja nżammet sa ġimġha 48 iżda l-esponiment għal emtricitabine kien oġġla b'mod sinifikanti milli f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. Għalkemm ma ġew identifikati l-ebda problemi ġodda ta' sigurtà, l-implikazzjonijiet ta' esponiment għal emtricitabine miżjud jibqgħu inċerti (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

### L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn

L-għoti flimkien ta' Descovy mhuwiex rakkomandat ma' ċerti antikonvulsanti (eż., carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital u phenytoin), antimikobatterjali (eż., rifampicin, rifabutin, rifapentine), St. John's wort u inibituri tal-protease (PIs) tal-HIV li ma jkunux atazanavir, lopinavir u darunavir (ara sezzjoni 4.5).

Descovy m'għandux jingħata fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali li jkun fihom tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, emtricitabine, lamivudine jew adefovir dipivoxil.

## Eċċipjenti

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Descovy m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li jkun fihom tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, emtricitabine, lamivudine jew adefovir dipivoxil.

### Emtricitabine

Studji *in vitro* u studji kliniċi farmakokinetiċi dwar l-interazzjoni bejn medicina u oħra wrew li l-potenzjal għal interazzjonijiet medjati minn CYP li jinvolvu emtricitabine ma' prodotti mediċinali oħrajn hu baxx. L-għoti flimkien ta' emtricitabine ma' prodotti mediċinali li jiġu eliminati permezz ta' tnixxija tubulari attiva, jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' emtricitabine, u/jew tal-prodott mediċinali mogħti flimkien. Prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliwi jistgħu jżidu l-koncentrazzjonijiet ta' emtricitabine.

### Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide jiġi ttrasportat minn P-glikoproteina (P-gp) u proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP). Prodotti mediċinali li jaffettwaw b'mod qawwi l-attività ta' P-gp u ta' BCRP jistgħu jwasslu għal tibdil fl-assorbiment ta' tenofovir alafenamide. Il-prodotti mediċinali li jinduċu l-attività ta' P-gp (eż., rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital) huma mistennija li jnaqqsu l-assorbiment ta' tenofovir alafenamide, li jirriżulta fi tnaqqis tal-koncentrazzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li tista' twassal għat-telf tal-effett terapewtiku ta' Descovy u l-iżvilupp ta' reżistenza. L-għoti flimkien ta' Descovy ma' prodotti mediċinali oħrajn li jinibixxu l-attività ta' P-gp u ta' BCRP (eż., cobicistat, ritonavir, ciclosporin) huwa mistenni li jżid l-assorbiment u l-koncentrazzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-plażma. Abbażi ta' tagħrif minn studju *in vitro*, l-għoti fl-istess waqt ta' tenofovir alafenamide u impedituri ta' xanthine oxidase (eż. febuxostat) mhux mistenni li jżid l-esponiment sistemiku għal tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamide mhuwiex impeditur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6 *in vitro*. Mhuwiex impeditur jew induttur ta' CYP3A *in vivo*. Tenofovir alafenamide hu substrat ta' OATP1B1 u OATP1B3 *in vitro*. Id-distribuzzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-ġisem tista' tiġi affettwata mill-attività ta' OATP1B1 u OATP1B3.

### Interazzjonijiet oħra

Tenofovir alafenamide mhuwix impeditur ta' uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 uman *in vitro*. Mhux magħruf jekk tenofovir alafenamide huwiex impeditur ta' enzimi oħrajn ta' UGT. Emtricitabine ma inibixxiex ir-reazzjoni tal-glukuronidazzjoni ta' substrat mhux speċifiku ta' UGT *in vitro*.

Interazzjonijiet bejn il-komponenti ta' Descovy u prodotti mediċinali li potenzjalment jingħataw flimkien huma elenkati fit-Tabella 2 (zieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”). L-interazzjonijiet deskritti huma bbażati fuq studji li saru bi Descovy jew bil-komponenti ta' Descovy bħala mediċini individwali u/jew flimkien, jew huma interazzjonijiet potenzjali bejn medicina u oħra li jistgħu jseħħu ma' Descovy.

**Tabella 2: Interazzjonijiet bejn il-komponenti individwali ta' Descovy u prodotti mediċinali oħra**

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi <sup>1</sup>	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>2</sup>	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Descovy
<b>MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET</b>		
<b>Antifungali</b>		
Ketoconazole Itraconazole	L-interazzjoni ma għet studjata ma' l- ebda wiehed miż-żewġ komponenti ta' Descovy.  L-għoti flimkien ta' ketoconazole jew itraconazole, li huma inibituri qawwija ta' P-gp, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma.	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/10 mg darba kuljum.
Fluconazole Isavuconazole	L-interazzjoni ma għet studjata ma' l- ebda wiehed miż-żewġ komponenti ta' Descovy.  L-għoti ta' fluconazole jew isavuconazole jista' jżid il- konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma.	Aġhti d-doża ta' Descovy skont l- antiretrovirali li jingħata fl-istess hin (ara sezzjoni 4.2).
<b>Antimikobatterjali</b>		
Rifabutin Rifampicin Rifapentine	L-interazzjoni ma għet studjata ma' l- ebda wiehed miż-żewġ komponenti ta' Descovy.  L-għoti flimkien ta' rifampicin, rifabutin, u rifapentine, li kollha huma indutturi ta' P-gp, jista' jnaqqas il- konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza.	L-għoti flimkien ta' Descovy u rifabutin rifampicin, jew rifapentine mhuwiex rakkomandat
<b>Prodotti mediċinali kontra l-virus tal-epatite Ċ</b>		
Ledipasvir (90 mg darba kuljum)/ sofosbuvir (400 mg darba kuljum), emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) <sup>3</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% $C_{max}$ : ↑ 65% $C_{min}$ : ↑ 93%  Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% $C_{max}$ : ↑ 29%  Metabolit ta' sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↑ 66%  Emtricitabine: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔  Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔	L-ebda aġġustament fid-doża ta' ledipasvir jew sofosbuvir mhu meħtieġ. Aġhti d-doża ta' Descovy skont l-antiretrovirali li jingħata fl- istess hin (ara sezzjoni 4.2).

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi <sup>1</sup>	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Descovy
Ledipasvir (90 mg darba kuljum)/ sofosbuvir (400 mg darba kuljum), emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum) <sup>4</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 32% C<sub>max</sub>: ↔</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' ledipasvir jew sofosbuvir mhu meħtieġ. Aġġusti d-doża ta' Descovy skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess hin (ara sezzjoni 4.2).
Sofosbuvir (400 mg darba kuljum)/ velpatasvir (100 mg darba kuljum), emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) <sup>3</sup>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolit ta' sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 58%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C<sub>max</sub>: ↑ 30% C<sub>min</sub>: ↑ 60%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 20%</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir, velpatasvir jew voxilaprevir mhu meħtieġ. Aġġusti d-doża ta' Descovy skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess hin (ara sezzjoni 4.2).



Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi <sup>1</sup>	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Descovy
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg darba kuljum) <sup>7/</sup> emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) <sup>3</sup>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 27%</p> <p>Metabolit ta' sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 46% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C<sub>min</sub>: ↑ 350% C<sub>max</sub>: ↑ 92%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p>	
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg darba kuljum) <sup>7/</sup> emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum) <sup>4</sup>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolit ta' sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 52% C<sub>max</sub>: ↑ 32%</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir, velpatasvir jew voxilaprevir mhu meħtieġ. Aġġusti d-doża ta' Descovy skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.2).

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi <sup>1</sup>	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Descovy
<b>ANTIRETROVIRALI</b>		
<b>Inibituri tal-protease tal-HIV</b>		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 75% C <sub>max</sub> : ↑ 80%  Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/10 mg darba kuljum.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 91% C <sub>max</sub> : ↑ 77%  Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/10 mg darba kuljum.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum) <sup>5</sup>	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 224% C <sub>max</sub> : ↑ 216% C <sub>min</sub> : ↑ 221%  Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/10 mg darba kuljum.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 105% C <sub>max</sub> : ↑ 142%  Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/10 mg darba kuljum.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg darban kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 47% C <sub>max</sub> : ↑ 119%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/10 mg darba kuljum.

<b>Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi<sup>1</sup></b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>2</sup></b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Descovy</b>
Tipranavir/ritonavir	L-interazzjoni ma giet studjata ma' l- ebda wiehed miż-żewġ komponenti ta' Descovy.  Tipranavir/ritonavir jirriżulta f'induzzjoni ta' P-gp. L-esponiment ta' tenofovir alafenamide hu mistennija li jonqos meta tipranavir/ritonavir jintużaw flimkien ma' Descovy.	L-ghoti flimkien ma' Descovy mhuwiex rakkomandat.
Inibituri oħrajn tal-protease	L-effett mhuwiex magħruf.	M'hemm l-ebda dejta disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-dożagġ għall-ghoti flimkien ma' inibituri oħrajn tal- protease
<b>Antiretrovirali HIV oħrajn</b>		
Dolutegravir (50 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) <sup>3</sup>	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Dolutegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/25 mg darba kuljum.
Rilpivirine (25 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/25 mg darba kuljum.
Efavirenz (600 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (40 mg darba kuljum) <sup>4</sup>	Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ 14% C <sub>max</sub> : ↓ 22%	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/25 mg darba kuljum.
Maraviroc Nevirapine Raltegravir	L-interazzjoni ma giet studjata ma' l- ebda wiehed miż-żewġ komponenti ta' Descovy.  L-esponiment ta' tenofovir alafenamide mhuwiex mistenni li jiġi affettwat minn maraviroc, nevirapine jew raltegravir, u lanqas mhu mistenni li jaffettwa l-passaġġi metaboliċi u tat-tneħħija rilevanti għal maraviroc, nevirapine jew raltegravir.	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/25 mg darba kuljum.
<b>MEDIĊINI KONTRA L-KONVULŻJONIJET</b>		
Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	L-interazzjoni ma giet studjata ma' l- ebda wiehed miż-żewġ komponenti ta' Descovy.  L-ghoti flimkien ta' oxcarbazepine, phenobarbital, jew phenytoin, li kollha huma indutturi ta' P-gp, jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza	L-ghoti flimkien ta' Descovy u oxcarbazepine, phenobarbital jew phenytoin mhuwiex rakkomandat.

<b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi<sup>1</sup></b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>2</sup></b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Descovy</b>
Carbamazepine (ittitrat minn 100 mg għal 300 mg darbtejn kuljum), emtricitabine/tenofovir alafenamide (200 mg/25 mg darba kuljum) <sup>5,6</sup>	Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ 55% C <sub>max</sub> : ↓ 57%  L-ghoti flimkien ta' carbamazepine, induttur ta' P-gp, inaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza.	L-ghoti flimkien ta' Descovy u carbamazepine mhuwiex rakkomandat.
<b>ANTIDEPRESSANTI</b>		
Sertraline (50 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) <sup>3</sup>	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Sertraline: AUC: ↑ 9% C <sub>max</sub> : ↑ 14%	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sertraline mhu meħtieġ. Aġġi d-doża ta' Descovy skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.2).
<b>PRODOTTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEJ</b>		
St. John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )	L-interazzjoni ma giet studjata ma' l-ebda wieħed miż-żewġ komponenti ta' Descovy.  L-ghoti flimkien ta' St. John's wort, induttur ta' P-gp, jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza.	L-ghoti flimkien ta' Descovy ma' St. John's wort mhuwiex rakkomandat.
<b>IMMUNOSOPPRESSANTI</b>		
Ciclosporin	L-interazzjoni ma giet studjata ma' l-ebda wieħed miż-żewġ komponenti ta' Descovy.  L-ghoti flimkien ta' ciclosporin, li hu inibitur qawwi ta' P-gp, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma.	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/10 mg darba kuljum.
<b>KONTRAĊETTIVI ORALI</b>		
Norgestimate (0.180/0.215/0.250 mg darba kuljum), ethinylestradiol (0.025 mg darba kuljum), emtricitabine/tenofovir alafenamide (200/25 mg darba kuljum) <sup>5</sup>	Norelgestromin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Norgestrel: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	L-ebda aġġustament ta' norgestimate/ethinylestradiol fid-doża mhu meħtieġ. Aġġi d-doża ta' Descovy skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.2).

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi <sup>1</sup>	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Descovy
<b>SEDATTIVI/MEDIĊINI IPNOTIĊI</b>		
Midazolam li jingħata mill-ħalq (2.5 mg doża waħda), tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum)	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	L-ebda aġġustament ta' midazolam fid-doża mhu meħtieġ. Aġhti d- doża ta' Descovy skont l- antiretrovirali li jingħata fl-istess hin (ara sezzjoni 4.2).
Midazolam li jingħata ġol-vini (1 mg doża waħda), tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum)	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	

<sup>1</sup> Meta huma pprovduti d-dożi, dawn huma d-dożi li jintużaw waqt studji kliniċi dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra.

<sup>2</sup> Meta dejta ssir disponibbli mill-istudji dwar l-interazzjonijiet ta' bejn mediċina u oħra.

<sup>3</sup> Studju twestaq b'pillola kombinata ta' doża fissa ta' elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide.

<sup>4</sup> L-istudju twestaq bil-pillola kombinata ta' doża fissa ta' emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide.

<sup>5</sup> L-istudju twestaq b'Descovy.

<sup>6</sup> Emtricitabine/tenofovir alafenamide ittieded mal-ikel f'dan l-istudju.

<sup>7</sup> Studju mwettaq b'voxilaprevir 100 mg addizzjonali biex jinkisbu l-esponimenti għal voxilaprevir mistennija f'pazjenti infettati bl-HCV.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

M'hemmx studji adegwati u kkontrollati tajjeb ta' Descovy jew il-komponenti tiegħu f'nisa tqal. M'hemmx dejta klinika jew hemm dejta limitata (inqas min 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' tenofovir alafenamide f'nisa tqal. Madankollu, ammont kbir ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (aktar minn 1,000 riżultat espost ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid assoċjati ma' emtricitabine.

Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti ħżiena ta' emtricitabine fir-rigward tal-parametri tal-fertilità, tqala, l-iżvilupp tal-fetu, ħlas jew żvilupp ta' wara t-twelid. Studji ta' tenofovir alafenamide f'annimali ma wrew l-ebda evidenza ta' effetti ħżiena fuq il-parametri tal-fertilità, tqala, jew l-iżvilupp tal-fetu (ara sezzjoni 5.3).

Descovy għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk tenofovir alafenamide jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Emtricitabine huwa eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Fi studji fuq l-annimali ntwera li tenofovir jiġi eliminat fil-halib.

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' emtricitabine u tenofovir fit-trabi ta' twelid/trabi. Għalhekk, Descovy m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom.

### Fertilità

M'hemm l-ebda dejta dwar il-fertilità mill-użu ta' Descovy fil-bnedmin. Fi studji fuq annimali, ma kien hemm l-ebda effett ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fuq il-parametri tat-tgħammir jew fertilità (ara sezzjoni 5.3).

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Descovy jista' jkollu effett zghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti ghandhom jigu infurmati li l-isturdament kien irrappurtat waqt it-trattament bi Descovy.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq dejta dwar is-sigurtà mill-istudji kollha ta' Fazi 2 u 3, li fihom il-pazjenti infettati bl-HIV-1 irċiewew prodotti mediċinali li jinkludu emtricitabine u tenofovir alafenamide u mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Fi studji kliniċi ta' pazjenti adulti li qatt ma nġataw trattament fil-passat, li kienu qed jirċiewu emtricitabine u tenofovir alafenamide ma' elvitegravir u cobicistat bhala l-pillola kombinata ta' doża fissa ta' elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir alafenamide (bhala fumarate) 10 mg (E/C/F/TAF) matul 144 ġimgħa, l-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod frekwenti kienu dijarea (7%), dardir (11%) u wġiġh ta' ras (6%).

##### Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi f' Tabella 3 huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma deskritti kif ġej bhala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ) u mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ).

**Tabella 3: Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi<sup>1</sup>**

Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	
Mhux komuni:	anemija <sup>2</sup>
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
Komuni:	ħolm anormali
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni:	uġiġh ta' ras, sturdament
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
Komuni ħafna:	dardir
Komuni:	dijarea, rimettar, uġiġh addominali, gass
Mhux komuni:	dispepsja
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	
Komuni:	raxx
Mhux komuni:	anġjoedema <sup>3, 4</sup> , ħakk, urtikarja <sup>4</sup>
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
Mhux komuni:	artralġja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Komuni:	għeja kbira

<sup>1</sup> Bl-eċċezzjoni ta' anġjoedema, anemija u urtikarja (ara n-noti 2, 3 u 4 tal-qiegħ), ir-reazzjonijiet avversi kollha ġew identifikati minn studji kliniċi ta' prodotti li fihom F/TAF. Il-frekwenzi nkisbu minn studji kliniċi ta' Fazi 3 ta' E/C/F/TAF li saru fuq 866 pazjent adult li qatt ma nġataw trattament fil-passat sa 144 ġimgħa ta' kura (GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111).

<sup>2</sup> Din ir-reazzjoni avversa ma ġiet osservata fl-istudji kliniċi ta' prodotti li jinkludu F/TAF iżda ġiet identifikata minn studji kliniċi jew esperjenza wara t-tqeghid fis-suq għal emtricitabine meta użat ma' mediċini antiretrovirali oħrajn.

<sup>3</sup> Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq għal prodotti li fihom emtricitabine.

<sup>4</sup> Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq għal prodotti li fihom tenofovir alafenamide.

##### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni*

F'pazjenti infettati bl-HIV b' defićjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi

awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli, u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

#### *Osteonekrozi*

Kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b'mod ġenerali, mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat jew esponiment fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dan il-mard mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

#### *Tibdil fit-testijiet tal-lipidi fil-laboratorju*

Fi studji fost pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, żidiet mil-linja bażi ġew osservati fiż-żewġ gruppi ta' trattament li kien fihom tenofovir alafenamide fumarate u tenofovir disoproxil fumarate għall-parametri tal-lipidi fl-istat sajjem tal-kolesterol totali, kolesterol ta' lipoproteina diretta ta' densità baxxa (LDL) u lipoproteina ta' densità għolja (HDL), u trigliceridi f'Ġimgħa 144. Il-medjan taż-żieda mil-linja bażi għal dawk il-parametri kien akbar fil-grupp ta' E/C/F/TAF meta mqabbel mal-grupp ta' elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil (bħala fumarate) 245 mg (E/C/F/TDF) f'Ġimgħa 144 ( $p < 0.001$  għad-differenza bejn il-gruppi tat-trattament għall-kolesterol totali fl-istat sajjem, kolesterol ta' LDL dirett u HDL, u trigliceridi). Il-medjan tal-bidla (Q1, Q3) mil-linja bażi fil-kolesterol totali mal-proporzjon ta' kolesterol ta' HDL f'Ġimgħa 144 kien ta' 0.2 (-0.3, 0.7) fil-grupp ta' E/C/F/TAF u ta' 0.1 (-0.4, 0.6) fil-grupp ta' E/C/F/TDF ( $p = 0.006$  għad-differenza bejn il-gruppi tat-trattament).

Fi studju ta' pazjenti b'soppressjoni virali li qalbu minn emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate għal Descovy filwaqt li żammew it-tielet sustanza antiretrovirali (Studju GS-US-311-1089), kienu osservati żidiet mil-linja bażi fil-parametri tal-lipidi fi stat sajjem tal-kolesterol totali, kolesterol ta' LDL dirett u trigliceridi fil-grupp ta' Descovy imqabbla ma' ftit li xejn tibdil fil-grupp ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ( $p \leq 0.009$  għad-differenza bejn il-gruppi fil-bidliet mil-linja bażi). Ftit li xejn kien hemm tibdil mil-linja bażi fil-valuri medjana fi stat sajjem għall-kolesterol ta' HDL u glukozju, jew fil-proporzjon ta' kolesterol totali fi stat sajjem għal kolesterol ta' HDL f'kull grupp ta' trattament f'Ġimgħa 96. L-ebda bidla ma kienet meqjusa klinikament rilevanti.

Kien hemm bidliet minimi fil-parametri tal-lipidi fi studju ta' pazjenti adulti b'soppressjoni virali li qalbu minn abacavir/lamivudine għal Descovy filwaqt li żammew it-tielet sustanza antiretrovirali (Studju GS-US-311-1717).

#### *Parametri metabolici*

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ġiet evalwata sa 48 ġimgħa fi studju kliniku *open-label* (GS-US-292-0106) f'pazjenti pedjatriki infettati bl-HIV-1, li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, u li kellhom minn 12 sa < 18-il sena rċivew emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa. Il-profil tas-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat f'50 pazjent adolexxenti li kien simili għal dak fl-adulti (ara sezzjoni 5.1).

#### Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

##### *Pazjenti b'indeboliment renali*

Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ġiet evalwata sa 144 ġimgħa fi studju kliniku *open-label* (GS-US-292-0112) li fih 248 pazjent infettati bl-HIV-1 li jew qatt ma ngħataw trattament fil-passat ( $n = 6$ ) jew li kien b'soppressjoni virali ( $n = 242$ ), b'indeboliment renali minn ħafif sa moderat (rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata bil-metodu Cockcroft-Gault [ $eGFR_{CG}$ ]: 30-69 mL/min) irċivew emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta'

doża fissa. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif sa moderat kien simili għal dak f'pazjenti b'funzjoni normali renali (ara sezzjoni 5.1).

Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide kienet evalwata sa 48 ġimgħa fi studju kliniku (GS-US-292-1825) *open label*, bi grupp wiehed li fih 55 pazjent infettati bl-HIV-1 soppressi b'mod viroloġiku u b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju ( $eGFR_{CG} < 15$ -il mL/min) fuq emodijalisi kronika rċivew emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa. Ma ġewx identifikati problemi godda ta' sigurtà f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika li kienu qed jirċievu emtricitabine u tenofovir alafenamide, flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa (ara sezzjoni 5.2).

#### *Pazjenti koinfettati bl-HIV u bl-HBV*

Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide [E/C/F/TAF]) ġiet evalwata fi 72 pazjent ko-infettati bl-HIV/HSV li kienu qed jirċievu trattament għall-HIV fi studju kliniku *open-label* (GS-US-292-1249), sa tul Ġimgħa 48, fejn il-pazjenti nqalbu minn kors antiretrovirali ieħor (li kien jinkludi tenofovir disoproxil fumarate [TDF] f'69 minn 72 pazjent) għal E/C/F/TAF. Ibbażat fuq din id-*data* limitata, il-profil tas-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa, f'pazjenti b'koinfezzjoni bl-HIV/HSV, kien simili għal dak f'pazjenti b'monoinfezzjoni bl-HIV-1 (ara sezzjoni 4.4).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'Appendiċi V.

### **4.9 Doża eċċessiva**

Jekk isehh każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8). It-trattament ta' doża eċċessiva bi Descovy jikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ generali li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

Emtricitabine jista' jitneħħa permezz tal-emodijalisi, li tneħħi madwar 30% tad-doża ta' emtricitabine fuq perjodu ta' dijaliżi ta' 3 sigħat, li jibdeu fi żmien 1.5 sigħat mid-doża ta' emtricitabine. Tenofovir jitneħħa b'mod effiċjenti bl-emodijalisi b'koeffiċjent ta' tneħħija ta' madwar 54%. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir jistgħux jitneħħew permezz ta' dijaliżi peritoneali.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antiviral għal użu sistemiku; antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet. Kodiċi ATC: J05AR17.

#### Mekkanizmu ta' azzjoni

Emtricitabine huwa impeditur ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI) u analogu tan-nukleosidi ta' 2'-deoxycytidine. Emtricitabine jiġi fosforilat permezz ta' enzimi ċellulari biex jiffurma emtricitabine triphosphate. Emtricitabine triphosphate jinibixxi r-replikazzjoni tal-HIV permezz ta' inkorporazzjoni fid-deoxyribonucleic acid (DNA) virali mill-HIV *reverse transcriptase* (RT), li tirriżulta fit-terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Emtricitabine għandu attività kontra HIV-1, HIV-2, u HBV.



Tenofovir alafenamide hu impeditur ta' nucleotide reverse transcriptase (NtRTI) u phosphonamidate prodrug ta' tenofovir (2'-deoxyadenosine monophosphate analogue). Tenofovir alafenamide hu permeabbli fiċ-ċelluli u minhabba ż-żieda tal-istabbiltà fil-plażma u l-attivazzjoni intracellulari permezz ta' idrolisi minn cathepsin A, tenofovir alafenamide hu aktar effiċjenti minn tenofovir disoproxil fumarate fil-konċentrazzjoni ta' tenofovir fiċ-ċelluli mononukleari fid-demm periferali (PBMCs) jew fiċ-ċelluli HIV oħrajn fil-mira li jinkludu limfoċiti u makrofagi. Tenofovir intracellulari jiġi fosforilat sussegwentement għall-metabolit farmakologikament attiv tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate jinibixxi r-replikazzjoni tal-HIV permezz ta' inkorporazzjoni fid-DNA virali mill-HIV RT, li tirriżulta fit-terminazzjoni tal-katina tad-DNA.

Tenofovir għandu attività kontra HIV-1, HIV-2, u HBV.

### Attività antivirali *in vitro*

Emtricitabine u tenofovir alafenamide urew attività sinergistika antivirali fil-koltura taċ-ċelluli. Ma ġie osservat l-ebda antagoniżmu ma' emtricitabine jew tenofovir alafenamide meta ġew ikkombinati ma' mediċini antiretrovirali oħrajn.

L-attività antivirali ta' emtricitabine kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 ġiet evalwata f'razza ta' ċelluli limfoblastojde, ir-razza ta' ċelluli MAGI CCR5, u PBMCs. Il-figuri tal-50% konċentrazzjoni effettiva ( $EC_{50}$ ) għal emtricitabine kienu fil-medda ta' 0.0013 sa 0.64  $\mu$ M. Emtricitabine wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra sottotip ta' HIV-1 A, B, Ċ, D, E, F, u G (il-figuri ta'  $EC_{50}$  kienu jvarjaw minn 0.007 sa 0.075  $\mu$ M) u ntweriet attività speċifika tar-razza kontra HIV-2 (il-figuri ta'  $EC_{50}$  kienu jvarjaw minn 0.007 sa 1.5  $\mu$ M).

L-attività antivirali ta' tenofovir alafenamide kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 sottotip B ġiet evalwata f'razza ta' ċelluli limfoblastojdi, PBMCs, ċelluli monoċiti/makrofagi primarji u CD4+T limfoċiti. Il-figuri ta'  $EC_{50}$  għal tenofovir alafenamide kienu fil-medda ta' 2.0 sa 14.7 nM. Tenofovir alafenamide wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra l-gruppi kollha ta' HIV-1 (M, N u O), li jinkludu sottotipi A, B, Ċ, D, E, F u G. (il-figuri ta'  $EC_{50}$  kienu jvarjaw minn 0.10 sa 12.0 nM) u wera attività speċifika tar-razza kontra HIV-2 (il-figuri ta'  $EC_{50}$  kienu jvarjaw minn 0.91 sa 2.63 nM).

### Reżistenza

#### *In vitro*

Suxxettibilità mnaqqa għal emtricitabine hi assoċjata ma' mutazzjonijiet M184V/I fl-HIV-1 RT.

Iżolati ta' HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqa għal tenofovir alafenamide jesprimu mutazzjoni K65R f'HIV-1 RT; barra minn hekk, mutazzjoni K70E f'HIV-1 RT ġiet osservata b'mod temporanju.

#### *F'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat*

F'analizi miġbura ta' pazjenti li qatt ma' kienu ngħataw mediċini antiretrovirali qabel, li kienu qed jirċievu emtricitabine u tenofovir alafenamide (10 mg) mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa fi studji ta' Fażi 3 GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111 twettaq ġenotipar fuq iżolati ta' HIV-1 mill-pazjenti kollha b'HIV-1 RNA ta'  $\geq 400$  kopja/mL meta kellhom falliment viroloġiku kkonfermat, f'Ġimgħa 144, jew meta seħħ it-twaqqif bikri tal-mediċina tal-istudju. Sa Ġimgħa 144, l-iżvilupp ta' mutazzjoni primarja waħda jew aktar, assoċjati mar-reżistenza, għal emtricitabine, tenofovir alafenamide, jew elvitegravir ġew osservati f'iżolati ta' HIV-1 minn 12 fost 22 pazjent b'deġta ġenotipika evalwabbli minn iżolati akkopjati fil-linja bażi u iżolati minn trattament bi E/C/F/TAF li ma rnexxix (12 minn 866 pazjent [1.4%]) meta mqabbla ma' 12 minn 20 iżolat minn trattament li ma rnexxiex minn pazjenti b'deġta ġenotipika evalwabbli fil-grupp b'E/C/F/TDF (12 minn 867 pazjent [1.4%]). Fil-grupp ta' E/C/F/TAF, il-mutazzjonijiet li ħarġu kienu M184V/I (n = 11) u K65R/N (n = 2) f'RT u T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) u N155H (n = 2) f'integrace. Mill-iżolati tal-HIV-1 minn 12-il pazjent li żviluppaw reżistenza fil-grupp ta' E/C/F/TDF, il-mutazzjonijiet li ħarġu kienu M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4), u L210W (n = 1) f'RT u E92Q/V (n = 4) u Q148R (n = 2), u N155H/S (n = 3) f'integrace. Il-biċċa l-kbira tal-iżolati tal-

HIV-1 minn pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament li żviluppaw mutazzjonijiet ta' reżistenza għal elvitegravir f'integrase ukoll, żviluppaw mutazzjonijiet ta' reżistenza għal emtricitabine f'RT.

#### *Pazjenti koinfettati b'HIV u HBV*

Fi studju kliniku ta' pazjenti bl-HIV b'soppressjoni virali koinfettati b'epatite B kronika, li rċewew emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF), għal 48 ġimgha (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pazjenti kkwalifikaw għall-analiżi tar-reżistenza. F'dawn iż-żewġ pazjenti, ma ġewx identifikati sostituzzjonijiet ta' aċidi amminici assoċjati ma' reżistenza għal xi wieħed mill-komponenti ta' E/C/F/TAF f'HIV-1 jew HBV.

#### *Reżistenza inkroċjata f'pazjenti infettati bl-HIV-1, li qatt ma nġhataw trattament fil-passat jew pazjenti b'soppressjoni virali*

Virusijiet reżistenti għal emtricitabine bis-sostituzzjoni M184V/I kienu reżistenza inkroċjata għal lamivudine, iżda żammew is-sensittività għal didanosine, stavudine, tenofovir, u zidovudine.

Il-mutazzjonijiet K65R u K70E jirriżultaw f'suxxettibilità mnaqqsa għal abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine, u tenofovir, iżda jżommu s-sensittività għal zidovudine.

HIV-1 reżistenti għal multinucleoside b'mutazzjoni ta' inserzjoni doppja ta' T69S jew b'kumpless ta' mutazzjoni Q151M li jinkludi K65R, wera suxxettibilità mnaqqsa għal tenofovir alafenamide.

#### Dejta klinika

M'hemm l-ebda studju dwar l-effikaċja u s-sigurtà li saru fuq pazjenti li qatt ma nġhataw trattament fil-passat b'Descovy.

L-effikaċja klinika ta' Descovy, ġiet stabbilita minn studji li saru b'emtricitabine u tenofovir alafenamide meta nġhataw ma' elvitegravir u cobicistat bħala l-pillola kombinata ta' doża fissa E/C/F/TAF.

#### *Pazjenti infettati b'HIV-1 li qatt ma nġhataw trattament fil-passat*

Fi studji GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111, il-pazjenti ntgħażlu b'mod *randomised* fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew emtricitabine 200 mg u tenofovir alafenamide 10 mg (n = 866) darba kuljum jew emtricitabine 200 mg + tenofovir disoproxil (bħala fumarate) 245 mg (n = 867) darba kuljum, it-tnejn mogħtija ma' elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg bħala pillola kombinata ta' doża fissa. L-età medja kienet ta' 36 sena (medda: 18-76), 85% kienu rġiel, 57% kienu Bojod, 25% kienu Suwed, u 10% kienu Asjatici. Dsatax fil-mija tal-pazjenti ġew identifikati bħala Ispanici/Latini. Il-medja tal-HIV-1 RNA fil-plażma fil-linja bażi kienet ta' 4.5 log<sub>10</sub> kopji/mL (medda: 1.3-7.0) u 23% kellhom ammont virali fil-linja bażi ta' > 100,000 kopja/mL. Il-medja tal-ġhadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kienet ta' 427 ċellula/mm<sup>3</sup> (medda: 0-1,360) u 13% kellhom ġhadd ta' ċelluli CD4+ ta' < 200 ċellula/mm<sup>3</sup>.

Il-grupp ta' E/C/F/TAF wera superjorità statistika meta kiseb HIV-1 RNA < 50 kopja/mL meta mqabbel ma' E/C/F/TDF f'Ġimgha 144. Id-differenza fil-perċentwali kienet ta' 4.2% (95% CI: 0.6% sa 7.8%). Ir-riżultati miġbura tat-trattament wara 48 u 144 ġimgha qed jintwerew f'Tabella 4.

**Tabella 4: Riżultati viroloġici miġbura ta' Studji GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111 f'Ġimghat 48 u 144<sup>a,b</sup>**

	Ġimgha 48		Ġimgha 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF <sup>c</sup> (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 kopja/mL	92%	90%	84%	80%
Differenza fit-trattament	2.0% (95% CI: -0.7% sa 4.7%)		4.2% (95% CI: 0.6% sa 7.8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopja/mL <sup>c</sup>	4%	4%	5%	4%

	Ġimgha 48		Ġimgha 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF <sup>e</sup> (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
<b>L-ebda dejta viroloġika fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew 144</b>	4%	6%	11%	16%
Il-medicina tal-istudju twaqqfet minhabba AE jew mewt <sup>d</sup>	1%	2%	1%	3%
Il-medicina tal-istudju twaqqfet minhabba raġunijiet oħrajn u l-aħħar HIV-1 RNA < 50 kopja/mL disponibbli <sup>c</sup>	2%	4%	9%	11%
Dejta nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda fuq il-medicina tal-istudju	1%	< 1%	1%	1%
<b>Proporzjon (%) ta' pazjenti b'HIV-1 RNA ta' &lt; 50 kopja/mL skont is-sottogrupp</b>				
<b>Età</b>				
< 50 sena	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 sena	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
<b>Sess tal-persuna</b>				
Raġel	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Mara	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
<b>Razza</b>				
Sewda	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Mhux sewda	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
<b>Ammont virali fil-linja bażi</b>				
≤ 100,000 kopja/mL	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100,000 kopja/mL	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
<b>Għadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi</b>				
< 200 ċellula/mm <sup>3</sup>	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 ċellula/mm <sup>3</sup>	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
<b>HIV-1 RNA &lt; 20 kopja/mL</b>	84.4%	84.0%	81.1%	75.8%
Differenza fit-trattament	0.4% (95% CI: -3.0% sa 3.8%)		5.4% (95% CI: 1.5% sa 9.2%)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate

- L-intervall ta' żmien tal-Ġimgha 48 kien bejn Jum 294 u 377 (inklużiv); l-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 144 kien bejn Jum 966 u 1049 (inklużiv).
- Fiz-żewġ studji, il-pazjenti ġew stratifikati skont HIV-1 RNA fil-linja bażi (≤ 100,000 kopja/mL, > 100,000 kopja/mL sa ≤ 400,000 kopja/mL, jew > 400,000 kopja/mL), skont l-għadd ta' ċelluli CD4+ (< 50 ċellula/μL, 50-199 ċellula/μL, jew ≥ 200 ċellula/μL), u skont ir-reġjun (Stati Uniti jew barra mill-Istati Uniti).
- Jinkludi pazjenti li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew 144; pazjenti li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja; pazjenti li waqfu għal raġunijiet li m'humiex avveniment avvers (AE), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja u li meta waqfu kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.
- Jinkludi pazjenti li waqfu minhabba AE jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn Jum 1 sal-intervall ta' żmien jekk dan irriżulta fl-ebda dejta viroloġika meta kienu fuq it-trattament matul l-intervall ta' żmien speċifikat.
- Jinkludi pazjenti li waqfu għal raġunijiet li m'humiex AE, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; eż., irtiraw il-kunsens, nuqqas ta' follow-up, eċċ.

Il-medja taż-żieda mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ kienet ta' 230 ċellula/mm<sup>3</sup> f'pazjenti li kienu qed jirċievu E/C/F/TAF u ta' 211-il ċellula/mm<sup>3</sup> f'pazjenti li kienu qed jirċievu E/C/F/TDF (p = 0.024) f'Ġimgha 48, u 326 ċellula/mm<sup>3</sup> f'pazjenti ttrattati b'E/C/F/TAF u 305 ċellula/mm<sup>3</sup> f'pazjenti ttrattati b'E/C/F/TDF (p = 0.06) f'Ġimgha 144.

L-effikaċja klinika ta' Descovy f'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, giet stabbilita wkoll minn studju li sar b'emtricitabine u tenofovir alafenamide (10 mg) meta ngħataw ma' darunavir

(800 mg) u cobicistat bhala pillola kombinata ta' doza fissa (D/C/F/TAF). Fi Studju GS-US-299-0102, il-pazjenti ntgħażlu b' mod *randomised* fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu jew kombinazzjoni ta' doza fissa D/C/F/TAF darba kuljum (n = 103) jew darunavir u cobicistat u emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate darba kuljum (n = 50). Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'HIV-1 RNA fil-plażma < 50 kopja/mL u < 20 kopja/mL qed jintwerew f'Tabella 5.

**Tabella 5: Rizultati viroloġiċi ta' Studju GS-US-299-0102 f'Ġimgha 24 u 48<sup>a</sup>**

	Ġimgha 24		Ġimgha 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat u emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat u emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 50)
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopja/mL</b>	75%	74%	77%	84%
Differenza fit- trattament	3.3% (95% CI: -11.4% to 18.1%)		-6.2% (95% CI: -19.9% to 7.4%)	
<b>HIV-1 RNA ≥ 50 kopja/mL<sup>b</sup></b>	20%	24%	16%	12%
<b>L-ebda dejta viroloġika fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48</b>	5%	2%	8%	4%
Il-medicina tal- istudju twaqqfet minhabba AE jew mewt <sup>c</sup>	1%	0	1%	2%
Il-medicina tal- istudju twaqqfet minhabba raġunijiet ohrajn u l-aħħar HIV-1 RNA < 50 kopja/mL disponibbli <sup>d</sup>	4%	2%	7%	2%
Dejta nieqsa matul l-intervall ta' żmien izda fuq il-medicina tal-istudju	0	0	0	0
<b>HIV-1 RNA &lt; 20 kopja/mL</b>	55%	62%	63%	76%
Differenza fit- trattament	-3.5% (95% CI: -19.8% to 12.7%)		-10.7% (95% CI: -26.3% to 4.8%)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

a L-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 kien bejn Jum 294 u 377 (inkluzivi).

b Jinkludi individwi li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48; individwi li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja; pazjenti li waqfu għal raġunijiet ohrajn li ma kinux avveniment avvers (AE), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja u li fil-hin tat-twaqqif kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.

c Jinkludi pazjenti li waqfu minhabba AE jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn Jum 1 sal-intervall ta' żmien jekk dan irrizulta fl-ebda dejta viroloġika meta kienu fuq il-kura matul l-intervall ta' żmien speċifikat.

d Jinkludi pazjenti li waqfu għal raġunijiet ohrajn li ma kinux AE, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; eż., irtiraw il-kunsens, telf minhabba follow-up, eċċ.

#### *Pazjenti infettati b'HIV-1 b'soppressjoni virali*

Fi Studju GS-US-311-1089, l-effikaċja u s-sigurtà li wiehed jaqleb minn jew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate għal Descovy, filwaqt li tinzamm it-tielet medicina antiretrovirali, ġew evalwati fi studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b' mod *randomised*, double - blind, li sar fuq adulti b'soppressjoni virali, infettati bl-HIV-1 (n = 663). Il-pazjenti jridu jkunu soppressi b' mod stabbli (HIV-1 RNA < 50 kopja/mL) fuq il-kors tal-linja bażi tagħhom għal mill-inqas 6 xhur u kellhom HIV-1 mingħajr ebda mutazzjonijiet ta' rezistenza għal emtricitabine jew tenofovir alafenamide, qabel id-dhul fl-istudju. Il-pazjenti ntgħażlu b' mod *randomised* fi proporzjon ta' 1:1 biex jew jaqilbu għal Descovy (n = 333), jew jibqgħu fuq il-kors tagħhom fil-linja bażi li kien fih emtricitabine/tenofovir disoproxil

fumarate (n = 330). Il-pazjenti ġew stratifikati skont il-klassi tat-tielet mediċina fil-kors ta' qabel tal-kura tagħhom. Fil-linja bażi, 46% tal-pazjenti kienu qed jirċievu emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate flimkien ma' PI msahħah, u 54% tal-pazjenti kienu qed jirċievu emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate flimkien mat-tielet mediċina mhux imsahħa.

Ir-rizultati tal-kura ta' Studju GS-US-311-1089 wara 48 u 96 ġimgha huma pprezentati f'Tabella 6.

**Tabella 6: Rizultati viroloġiċi ta' Studju GS-US-311-1089 f'Ġimghat 48<sup>a</sup> u 96<sup>b</sup>**

	Ġimgha 48		Ġimgha 96	
	Kors li fih Descovy (n = 333)	Kors li fih emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (n = 330)	Kors li fih Descovy (n = 333)	Kors li fih emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (n = 330)
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopja/mL</b>	94%	93%	89%	89%
Differenza fit-trattament	1.3% (95% CI: -2.5% sa 5.1%)		-0.5% (95% CI: -5.3% sa 4.4%)	
<b>HIV-1 RNA ≥ 50 kopja/mL<sup>c</sup></b>	< 1%	2%	2%	1%
<b>L-ebda dejta viroloġika fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew 96</b>	5%	5%	9%	10%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba AE jew mewt <sup>d</sup>	2%	1%	2%	2%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba raġunijiet oħrajn u l-aħħar HIV-1 RNA < 50 kopja/mL disponibbli <sup>e</sup>	3%	5%	7%	9%
Dejta nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda fuq il-mediċina tal-istudju	< 1%	0	0	<1%
<b>Proporzjon (%) ta' pazjenti b'HIV-1 RNA ta' &lt; 50 kopja/mL skont il-kors ta' trattament fil-passat</b>				
PIs imsahħin	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Tielet mediċini oħrajn	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

PI = inibituri tal-protease

a L-intervall ta' żmien tal-Ġimgha 48 kien bejn Jum 294 u 377 (inklużiv).

b L-intervall ta' żmien tal-Ġimgha 96 kien bejn Jum 630 u 713 (inklużiv).

c Jinkludi individwi li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew Ġimgha 96; individwi li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja; individwi li waqfu għal raġunijiet li m'humiex avveniment avvers (AE), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja u li meta waqfu kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.

d Jinkludi pazjenti li waqfu minhabba AE jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn Jum 1 sal-intervall ta' żmien jekk dan irriżulta fl-ebda dejta viroloġika meta kienu fuq it-trattament matul l-intervall ta' żmien speċifikat.

e Jinkludi individwi li waqfu għal raġunijiet li m'humiex AE, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; eż., irtiraw il-kunsens, nuqqas ta' follow-up, eċċ.

Fi Studju GS-US-311-1717, il-pazjenti b'soppressjoni virali (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) fuq il-kors tagħhom li kien fih abacavir/lamivudine għal mill-inqas 6 xhur intgħażlu b'mod *randomised* fi proporzjon ta' 1:1 biex jew jaqilbu għal Descovy (N=280) filwaqt li tinzamm it-tielet sustanza tagħhom fil-linja bażi jew jibqgħu fuq il-kors tagħhom fil-linja bażi li kien fih abacavir/lamivudine (N=276).

Il-pazjenti ġew stratifikati skont il-klassi tat-tielet sustanza fil-kors ta' trattament preċedenti tagħhom. Fil-linja bażi, 30% tal-pazjenti kienu qed jirċievu abacavir/lamivudine flimkien ma' inibitur ta' *protease* msahħa u 70% tal-pazjenti kienu qed jirċievu abacavir/lamivudine flimkien ma' tielet sustanza mhux imsahħa. Ir-rati ta' suċċess viroloġiku f'Ġimgha 48 kienu: Kors li kien fih Descovy: 89.7% (227 minn 253 individwu); Kors li kien fih Abacavir/lamivudine: 92.7% (230 minn 248 individwu). F'Ġimgha 48, il-qlib għal kors li kien fih Descovy ma kienx inferjuri għal meta l-pazjenti baqgħu fuq kors fil-linja bażi li kien fih abacavir/lamivudine fiż-żamma ta' HIV-1 RNA < 50 kopja/mL.

#### *Pazjenti infettati bl-HIV-1 b'indeboliment renali ħafif sa moderat*

Fi Studju GS-US-292-0112, l-effikaċja u s-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ġew evalwati fi studju kliniku *open-label* li fih 242 pazjent infettati bl-HIV-1 b'indeboliment renali ħafif sa moderat (eGFR<sub>CG</sub>: 30-69 mL/min) inqalbu għal emtricitabine u tenofovir alafenamide (10 mg) mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa. Il-pazjenti ġew soppressi b'mod virali (HIV-1 RNA < 50 kopja/mL) għal mill-inqas 6 xhur qabel ma qalbu.

L-età medja kienet ta' 58 sena (medda: 24-82), bi 63 pazjent (26%) li kellhom ≥ 65 sena. Disa' u sebghin fil-mija kienu rġiel, 63% kienu Bojod, 18% kienu Suwed, u 14% kienu Asjatiċi. Tlettax fil-mija tal-pazjenti ġew identifikati bħala Ispaniċi/Latini. Fil-linja bażi, l-eGFR medjan kien ta' 56 mL/min, u 33% tal-pazjenti kellhom eGFR minn 30 sa 49 mL/min. L-għadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 664 ċelluli/mm<sup>3</sup> (medda: 126-1,813).

F'Ġimgha 144, 83.1% (197/237 pazjent) żammew HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL wara li qalbu għal emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa.

Fi Studju GS-US-292-1825, l-effikaċja u s-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa kienu evalwati fi studju kliniku, *open-label*, bi grupp wiehed li fih 55 adult infettati bl-HIV-1 b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (eGFR<sub>CG</sub> < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika għal mill-inqas 6 xhur qabel ma qalbu għal emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa. Il-pazjenti kienu soppressi b'mod viroloġiku (RNA ta' HIV-1 ta' < 50 kopja/mL) għal mill-inqas 6 xhur qabel ma qalbu.

L-età medja kienet ta' 48 sena (medda 23-64). Sitta u sebghin fil-mija kienu rġiel, 82% kienu Suwed u 18% kienu Bojod. Ħmistax fil-mija tal-pazjenti identifikaw bħala Ispaniċi/Latino. L-għadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 545 ċellula/mm<sup>3</sup> (medda 205-1473). F'Ġimgha 48, 81.8% (45/55 pazjent) żammew l-RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL wara li qalbu għal emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa. Ma kien hemm l-ebda bidla klinikament sinifikanti fit-testijiet tal-laboratorju tal-lipidi waqt is-sawm f'pazjenti li qalbu.

#### *Pazjenti koinfettati b'HIV u HBV*

Fl-istudju *open-label* GS-US-292-1249, l-effikaċja u s-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF), kienu evalwati f'pazjenti adulti koinfettati b'HIV-1 u epatite B kronika. Disgħa u sittin mit-72 pazjent kienu fuq terapija antiretrovirali preċedenti li kienet tinkludi TDF. Fil-bidu tat-trattament b'E/C/F/TAF, it-72 pazjent kienu ilhom b'soppressjoni tal-HIV (RNA ta' HIV-1 ta' < 50 kopja/mL) għal mill-inqas 6 xhur bi jew mingħajr soppressjoni ta' DNA ta' HBV u kellhom funzjoni tal-fwied ikkumpensata. L-età medja kienet ta' 50 sena (firxa ta' 28-67), 92% tal-pazjenti kienu rġiel, 69% kienu Bojod, 18% kienu Suwed, u 10% kienu Asjatiċi. L-għadd medju ta' ċelluli

CD4+ fil-linja baži kien ta' 636 ċellula/mm<sup>3</sup> (firxa ta' 263-1498). Sitta u tmenin fil-mija tal-pazjenti (62/72) kellhom soppresjoni ta' HBV (DNA ta' HBV < 29 IU/mL) u 42% (30/72) kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja baži.

Mill-pazjenti li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja baži, 1/30 (3.3%) kisbu serokonverżjoni għal anti-HBe f' Ġimgħa 48. Mill-pazjenti li kienu pożittivi għal HBsAg fil-linja baži, 3/70 (4.3%) kisbu serokonverżjoni għal anti-HBs f' Ġimgħa 48.

F' Ġimgħa 48, 92% tal-pazjenti (66/72) żammew RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL wara li qalbu għal emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa. Il-bidla medja mil-linja baži fl-għadd ta' ċelluli CD4+ f' Ġimgħa 48 kienet ta' -2 ċelluli/mm<sup>3</sup>. Tnejn u disghin fil-mija (66/72 pazjent) kellhom DNA ta' HBV < 29 IU/mL bl-użu ta' analiżi ta' nieqsa = falliment f' Ġimgħa 48. Mit-62 pazjent b'soppresjoni ta' HBV fil-linja baži, 59 baqgħu soppressti u 3 kellhom *data* nieqsa. Mill-10 pazjenti li ma kellhomx soppresjoni ta' HBV fil-linja baži (DNA ta' HBV ≥ 29 IU/mL), 7 saru soppressti, 2 kellhom DNA ta' HBV li baqgħet tiġi osservata, u 1 kellu *data* nieqsa.

Hemm *data* klinika limitata dwar l-użu ta' E/C/F/TAF f' pazjenti koinfettati b' HIV/HBV li qatt ma ħadu trattament qabel.

#### *Tibdil fil-kejl tad-densità minerali tal-għadam*

Fi studji f' pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa ġew assoċjati ma' tnaqqis iżgħar fid-densità minerali tal-għadam (BMD - *bone mineral density*) meta mqabbla ma' E/C/F/TDF matul 144 ġimgħa ta' trattament kif imkejla permezz ta' analiżi *dual energy X ray absorptiometry* (DXA) tal-ġenbejn (bidla medja: -0.8% vs -3.4%,  $p < 0.001$ ) u tas-sinsla lumbari (bidla medja: -0.9% vs -3.0%,  $p < 0.001$ ). Fi studju separat, emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' darunavir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa ġew assoċjati wkoll ma' tnaqqis iżgħar fil-BMD (kif imkejla permezz ta' analiżi DXA tal-ġenbejn u tas-sinsla lumbari) matul 48 ġimgħa ta' trattament meta mqabbla ma' darunavir, cobicistat, emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate.

Fi studju f' pazjenti adulti b'soppresjoni virali, titjib fil-BMD ġie osservat matul 96 ġimgħa wara li l-pazjenti qalbu għal Descovy minn kors li kien fih TDF meta mqabbla ma' tibdil minimu f' dawk li żammew il-kors li kien fih TDF kif imkejjel mill-analiżi DXA tal-ġenbejn (bidla medja mil-linja baži ta' 1.9% vs -0.3%,  $p < 0.001$ ) u tas-sinsla lumbari (bidla medja mil-linja baži ta' 2.2% vs -0.2%,  $p < 0.001$ ).

Fi studju f' pazjenti adulti b'soppresjoni virali, BMD ma nbidlitx b' mod sinifikanti matul 48 ġimgħa wara qlib għal Descovy minn kors li kien fih abacavir/lamivudine meta mqabbel maż-żamma tal-kors li kien fih abacavir/lamivudine kif imkejla minn analiżi DXA tal-ġenbejn (bidla medja mil-linja baži ta' 0.3% vs 0.2%,  $p = 0.55$ ) u tas-sinsla lumbari (bidla medja mil-linja baži ta' 0.1% vs < 0.1%,  $p = 0.78$ ).

#### *Tibdil fil-kejl tal-funzjoni renali*

Fi studji f' pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa matul 144 ġimgħa ġew assoċjati ma' impatt iżgħar fuq il-parametri tas-sigurtà renali (kif imkejla wara 144 ġimgħa ta' trattament minn eGFR<sub>CG</sub> u l-proporzjon ta' proteina fl-awrina mal-kreatinina u wara 96 ġimgħa ta' trattament mill-proporzjon ta' albumina fl-awrina mal-kreatinina) meta mqabbla ma' E/C/F/TDF. Wara 144 ġimgħa ta' trattament, l-ebda individwu ma waqqaf E/C/F/TAF minhabba avveniment avvers fil-kliwi li żviluppa minhabba t-trattament meta mqabbel ma' 12-il individwu li waqqfu E/C/F/TDF ( $p < 0.001$ ).

Fi studju separat f' pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' darunavir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa, ġew assoċjati ma' impatt iżgħar fuq il-parametri tas-sigurtà renali matul 48 ġimgħa ta' trattament meta mqabbla ma'

darunavir u cobicistat mogħtija ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Fi studju f'pazjenti adulti b'soppressjoni virali l-kejl ta' proteinurja tubulari kien simili f'pazjenti li qalbu għal kors li kien fih Descovy meta mqabbla ma' pazjenti li baqgħu fuq kors li kien fih abacavir/lamivudine fil-linja bażi. F'Ġimgħa 48, il-bidla perċentwali medjana fil-proporzjon ta' proteina li teħel ma' retinol għal kreatinina fl-awrina kienet ta' 4% fil-grupp ta' Descovy u 16% f'dawk li baqgħu fuq kors li kien fih abacavir/lamivudine; u fil-proporzjon ta' beta-2 mikroglobulina għal kreatinina fl-awrina kienet ta' 4% vs 5%.

### Popolazzjoni pedjatrika

Fi Studju GS-US-292-0106, l-effikaċja, is-sigurtà u l-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ġew evalwati fi studju kliniku *open-label* li fih 50 adolexxenti infettati bl-HIV-1, li qatt ma nġhataw trattament fil-passat, irċivew emtricitabine u tenofovir alafenamide (10 mg) mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa. Il-pazjenti kellhom età medja ta' 15-il sena (medda: 12-17-il sena), u 56% kienu nisa, 12% kienu Asjatiċi, u 88% kienu Suwed. Fil-linja bażi, il-medjan ta' HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta' 4.7 log<sub>10</sub> kopji/mL, il-medjan tal-għadd ta' ċelluli CD4+ kien ta' 456 ċellula/mm<sup>3</sup> (medda: 95-1,110), u l-medjan ta' CD4+% kien ta' 23% (medda: 7-45%). Globalment, 22% kellhom HIV-1 RNA fil-plażma fil-linja bażi ta' > 100,000 kopja/mL. Wara 48 ġimgħa, 92% (46/50) kisbu HIV-1 RNA < 50 kopja/mL, simili għal rati ta' rispons fl-istudji ta' adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma nġhataw trattament fil-passat. Iż-żieda medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgħa 48 kien ta' 224 ċellula/mm<sup>3</sup>. Ma ġiet osservata l-ebda reżistenza emergenti għal E/C/F/TAF sa Ġimgħa 48.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Descovy f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Emtricitabine jiġi assorbit malajr u b'mod estensiv wara l-għoti orali, b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jseħħu bejn siegħa u sagħtejn wara d-doża. Wara l-għoti orali ta' doži multipli ta' emtricitabine lil 20 individwu infettati bl-HIV-1, il-(medja ± SD) ta' konċentrazzjonijiet massimi ta' emtricitabine fil-plażma fl-istat fiss (C<sub>max</sub>) kienu ta' 1.8 ± 0.7 µg/mL u l-erja taħt il-kurva konċentrazzjoni-żmien tal-plażma fuq intervall ta' dożagġ ta' 24 siegħa (AUC) kienet ta' 10.0 ± 3.1 µg•h/mL. Il-medja tal-konċentrazzjoni minima fil-plażma fl-istat fiss 24 siegħa wara d-doża kienet daqs jew akbar mill-medja *in vitro* tal-valur IC<sub>90</sub> għall-attività kontra l-HIV-1.

L-esponiment sistemiku ta' emtricitabine ma ġiex affettwat meta emtricitabine nġhata mal-ikel.

Wara l-għoti tal-ikel f'individwi b'saħħithom, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ġew osservati madwar siegħa wara d-doża għal tenofovir alafenamide mogħti bħala F/TAF (25 mg) jew E/C/F/TAF (10 mg). Il-medja tas-C<sub>max</sub> u l-AUC<sub>last</sub>, (medja ± SD) f'kundizzjonijiet wara li wieħed ikun kiel, wara doża waħda ta' 25 mg ta' tenofovir alafenamide mogħti f'Descovy kienu ta' 0.21 ± 0.13 µg/mL u 0.25 ± 0.11 µg•h/mL, rispettivament. Il-medja tas-C<sub>max</sub> u l-AUC<sub>last</sub> wara doża waħda ta' 10 mg ta' tenofovir alafenamide mogħti f'E/C/F/TAF kienu 0.21 ± 0.10 µg/mL u 0.25 ± 0.08 µg•h/mL, rispettivament.

Meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem, l-għoti ta' tenofovir alafenamide ma' ikla b'hafna xaham (~800 kcal, 50% xaham) irriżulta fi tnaqqis fis-C<sub>max</sub> (15-37%) ta' tenofovir alafenamide u zieda fl-AUC<sub>last</sub> (17-77%).



## Distribuzzjoni

It-twahħil *in vitro* ta' emtricitabine ma' proteini tal-plażma umana kienet ta' < 4% u indipendenti mill-koncentrazzjoni fil-medda ta' 0.02-200 µg/mL. F'koncentrazzjoni massima fil-plażma, il-medja tal-proporzjon tal-koncentrazzjoni tal-medicina fil-plażma mqabbla ma' dik fid-demm kienet ta' ~1.0 u l-medja tal-proporzjon tal-koncentrazzjoni fil-plażma mqabbla ma' dik fis-semen kienet ta' ~4.0.

It-twahħil *in vitro* ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma umana hu ta' < 0.7% u hu indipendenti mill-koncentrazzjoni fuq il-medda ta' 0.01-25 µg/mL. It-twahħil *ex vivo* ta' tenofovir alafenamide ma' proteini tal-plażma umana fil-kampjuni miġbura waqt l-istudji kliniċi kien ta' madwar 80%.

## Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* jindikaw li emtricitabine mhuwiex impeditur ta' enzimi CYP tal-bniedem. Wara l-ġhoti ta' [<sup>14</sup>C]-emtricitabine, irkupru komplet tad-doża ta' emtricitabine inkiseb fl-awrina (~86%) u fl-ippurgar (~14%). Tlettax fil-mija tad-doża ġiet irkuprata fl-awrina bħala tliet metaboliti putattivi. Il-bijotrasformazzjoni ta' emtricitabine tinkludi l-ossidazzjoni tat-thiol *moiety* biex tiffurma 3'-sulphoxide diastereomers (~9% tad-doża) u l-konjugazzjoni ma' glucuronic acid biex tiffurma 2'-O-glucuronide (~4% tad-doża). L-ebda metaboliti oħrajn ma kienu identifikabli.

Il-metabolizmu hu passagġ maġġuri tal-eliminazzjoni għal tenofovir alafenamide fil-bnedmin, li jammonta għal > 80% ta' doża orali. Studji *in vitro* wrew li tenofovir alafenamide jiġi metabolizzat għal tenofovir (metabolit maġġuri) minn cathepsin A f'PBMCs (li jinkludu limfoċiti u ċelluli HIV oħrajn fil-mira) u makrofaġi; u minn carboxylesterase-1 fl-epatoċiti. *In vivo*, tenofovir alafenamide jiġi idrolizzat fiċ-ċelluli biex jiffurma tenofovir (metabolit maġġuri), li jiġi fosforilat għall-metabolit attiv tenofovir diphosphate. Fi studji kliniċi fuq il-bniedem, doża orali ta' 10 mg ta' tenofovir alafenamide (mogħti ma' emtricitabine u elvitegravir u cobicistat) irriżultat f'koncentrazzjonijiet ta' tenofovir diphosphate ta' > 4 darbiet oġhla f'PBMCs u koncentrazzjonijiet > 90% iktar baxxi ta' tenofovir fil-plażma meta mqabbla ma' doża orali ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate) (mogħti ma' emtricitabine u elvitegravir u cobicistat).

*In vitro*, tenofovir alafenamide ma jiġix metabolizzat minn CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6. Tenofovir alafenamide jiġi metabolizzat minimament minn CYP3A4. Meta ngħata flimkien ma' CYP3A inducer probe moderat efavirenz, l-esponiment ta' tenofovir alafenamide ma ġiex affettwat b'mod sinifikanti. Wara l-ġhoti ta' tenofovir alafenamide, ir-radjuattività [<sup>14</sup>C] fil-plażma uriet profil dipendenti fuq il-ħin, b'tenofovir alafenamide bħala l-ispeċi l-aktar abbondanti fil-ftit sigħat inizjali, u uric acid fil-perjodu li kien fadal.

## Eliminazzjoni

Emtricitabine jiġi eliminat prinċipalment mill-kliewi bl-irkupru komplet tad-doża fl-awrina (madwar 86%) u fl-ippurgar (madwar 14%). Tlettax fil-mija tad-doża ta' emtricitabine ġiet irkuprata fl-awrina bħala tliet metaboliti. It-tneħħija sistemika ta' emtricitabine kienet fil-medja ta' 307 mL/min. Wara l-ġhoti mill-ħalq, il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni ta' emtricitabine hija ta' madwar ta' 10 sigħat.

It-tneħħija mill-kliewi ta' tenofovir alafenamide intatt, hu passagġ minuri b'< 1% tad-doża li tiġi eliminata fl-awrina. Tenofovir alafenamide jiġi eliminat primarjament wara metabolizmu għal tenofovir. Tenofovir alafenamide u tenofovir għandhom *half-life* medjana fil-plażma ta' 0.51 u 32.37 sigħat, rispettivament. Tenofovir jiġi eliminat mill-kliewi, kemm permezz ta' filtrazzjoni glomerulari kif ukoll tnixxija tubulari attiva.

## Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

### *Età, sess, u l-etnicità*

L-ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament rilevanti minħabba l-età, sess jew etnicità ma ġew identifikati għal emtricitabine jew tenofovir alafenamide.

## Popolazzjoni pedjatrika

Espnimenti ta' emtricitabine, u tenofovir alafenamide (mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat) li nkisbu f'24 pazjent pedjatriku li kellhom minn 12 sa < 18-il sena li rċievew emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat fi Studju GS-US-292-0106, kienu simili għal esponenti li nkisbu f'adulti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat (Tabella 7).

**Tabella 7: Il-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide f'adolexxenti u adulti li qatt ma ngħataw antiretrovirali fil-passat**

	Adolexxenti			Adulti		
	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>b</sup>	TFV <sup>b</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>c</sup>	TFV <sup>c</sup>
<b>AUC<sub>tau</sub> (ng•h/mL)</b>	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)
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	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)
<b>C<sub>tau</sub> (ng/mL)</b>	102.4 (38.9) <sup>b</sup>	Mhux Applikabbli	10.0 (19.6)	95.2 (46.7)	Mhux Applikabbli	10.6 (28.5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate

FTC = emtricitabine; TAF = tenofovir alafenamide fumarate; TFV = tenofovir

Id-dejta hi pprezentata bhala medja (%CV).

a n = 24 adolexxenti (GS-US-292-0106); n = 19 adulti (GS-US-292-0102)

b n = 23 adolexxenti (GS-US-292-0106, analiżi PK tal-popolazzjoni)

c n = 539 (TAF) jew 841 (TFV) adulti (GS-US-292-0111 u GS-US-292-0104, analiżi PK tal-popolazzjoni)

### *Indeboliment renali*

L-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide jew tenofovir ma ġew osservati bejn individwi b'saħħithom u f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' ≥ 15-il mL/min u < 30 mL/min) fi studju ta' Fażi 1 ta' tenofovir alafenamide. Fi studju separat ta' Fażi 1 b'emtricitabine waħdu, il-medja tal-esponent sistemiku ta' emtricitabine kienet oġħla f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' < 30 mL/min) (33.7 µg•h/mL) milli f'individwi b'funzjoni normali renali (11.8 µg•h/mL). Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ma ġietx stabbilita f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' ≥ 15-il mL/min u < 30 mL/min).

Espnimenti għal emtricitabine u tenofovir fi 12-il pazjent b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika li rċievew emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bhala pillola kkombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF) fl-Istudju GS-US-292-1825 kienu sinifikament oġħla milli f'pazjenti b'funzjoni renali normali. Ma kinux osservati differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika meta mqabbla ma' daww b'funzjoni renali normali. Ma ġewx identifikati problemi ġodda ta' sigurtà f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika li kienu qed jirċievu emtricitabine u tenofovir alafenamide, flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bhala pillola kkombinata ta' doża fissa (ara sezzjoni 4.8).

M'hemm l-ebda data farmakokinetika dwar emtricitabine jew tenofovir alafenamide f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) mhux fuq emodijalisi kronika. Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ma ġietx stabbilita f'dawn il-pazjenti.

### *Indeboliment epatiku*

Il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine ma ġewx studjati f'individwi b'indeboliment epatiku; madankollu, emtricitabine ma jiġix metabolizzata b'mod sinifikanti mill-enzimi tal-fwied, u għalhekk l-impatt ta' indeboliment epatiku għandu jkun limitat.

Tibdil klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide jew tal-metabolit tiegħu tenofovir ma kienx osservat f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat. F'pazjenti b'indeboliment epatiku sever, il-konċentrazzjonijiet totali fil-plażma ta' tenofovir alafenamide u tenofovir huma aktar baxxi minn daww osservati f'individwi b'funzjoni tal-fwied normali. Meta kkoreġuti għall-irbit mal-proteini, il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide mhux marbut (hieles) fil-plażma f'indeboliment epatiku sever u funzjoni tal-fwied normali huma simili.

### *Infezzjoni bil-virus tal-epatite B u/jew epatite Ċ ukoll*

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ma gietx evalwata b' mod shih f' pazjenti ko-infettati b' HBV u/jew HCV.

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Taghrif mhux kliniku dwar emtricitabine ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Emtricitabine wera riskju ta' kanċer baxx fil-ġrieden u l-firien.

Studji mhux kliniċi ta' tenofovir alafenamide fil-firien u l-klieb żvelaw l-għadam u l-kliwi bhala l-organi fil-mira primarji tat-tossiċità. It-tossiċità fl-għadam kienet osservata bhala tnaqqis tal-BMD fil-firien u l-klieb f' esponimenti ta' tenofovir mill-inqas erba' darbiet akbar minn dawk mistennija wara l-għoti ta' Descovy. Infiltrazzjoni minimali ta' istjoċiti kienet preżenti fl-għajnejn tal-klieb f' esponimenti ta' tenofovir alafenamide u tenofovir ta' madwar 4 u 17-il darba ikbar, rispettivament, minn dawn mistennija wara l-għoti ta' Descovy.

Tenofovir alafenamide ma kienx mutageniku jew klastogeniku f' assaġġi ta' ġenotossiċità konvenzjonali.

Minhabba li hemm esponiment aktar baxx ta' tenofovir fil-firien u l-ġrieden wara l-għoti ta' tenofovir alafenamide meta mqabbel ma' tenofovir disoproxil fumarate, studji dwar il-karċinoġeniċità u studju li sar fil-perjodi ta' qabel u wara t-twelid fuq il-firien, saru biss b' tenofovir disoproxil fumarate. Studji konvenzjonali ta' riskju ta' kanċer u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Studji dwar it-tossiċità fis-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effetti fuq it-tgħammir, fertilità, tqala jew fuq xi parametru tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil fumarate naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieħ fi studju dwar it-tossiċità li sar qabel u wara t-twelid f' dozi li kienu tossiċi għall-omm.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose  
Croscarmellose sodium  
Magnesium stearate

#### Kisja b'rita

Polyvinyl alcohol  
Titanium dioxide  
Macrogol 3350  
Talc  
Iron oxide black (E172)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) bi polypropylene continuous-thread, b'għatu li ma jinfethax mit-tfal, infurra b'rita tal-fojl tal-aluminju attivata b'induzzjoni li fih 30 pillola miksija b'rita. Kull flixxun fih desikkant tas-silica gel u kolja tal-polyester.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 60 (2 fliexken ta' 30) u 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
L-Irlanda

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 April 2016  
Data tal-aħħar tiġdid: 11 Frar 2021

### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Descovy 200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate, ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, blu, b'forma rettangolari, b'daqqs ta' 12.5 mm x 6.4 mm imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda u "225" fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Descovy huwa indikat flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħrajn għall-trattament ta' adulti u adolexxenti (minn età ta' 12-il sena u aktar b'piż tal-gisem ta' mill-inqas 35 kg) infettati bil-virus ta' tip 1 tal-immunodeficienza umana (HIV-1) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni bl-HIV.

#### Pożoloġija

Descovy għandu jinghata kif muri f'Tabella 1.

**Tabella 1: Doża ta' Descovy skont it-tielet mediċina fil-kors ta' kura kontra l-HIV**

Doża ta' Descovy	It-tielet mediċina fil-kors ta' kura kontra l-HIV (ara sezzjoni 4.5)
Descovy 200/10 mg darba kuljum	Atazanavir ma' ritonavir jew cobicistat Darunavir ma' ritonavir jew cobicistat <sup>1</sup> Lopinavir ma' ritonavir
Descovy 200/25 mg darba kuljum	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapine, rilpivirine, raltegravir

<sup>1</sup> Descovy 200/10 mg flimkien ma' darunavir 800 mg u cobicistat 150 mg, mogħtija bħala pillola kombinata ta' doża fissa, ġie studjat f'individwi li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, ara sezzjoni 5.1.

#### *Doži maqbuża*

Jekk il-pazjent jinsa jieħu doża ta' Descovy fi żmien 18-il siegħa mill-hin li fih tittieħed is-soltu, il-pazjent għandu jieħu Descovy kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' Descovy b'iktar minn 18-il siegħa, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ħa Descovy għandha tittieħed pillola oħra.

#### *Anzjani*

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Descovy mhu meħtieġ f'pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

### *Indeboliment renali*

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Descovy mhu meħtieġ f'adulti u adolexxenti (li jkollhom 12-il sena u aktar u li jiżnu mill-inqas 35 kg) bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl) stmata ta'  $\geq 30$  mL/min. Descovy għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'CrCl stmata li tonqos taħt 30 mL/min waqt it-trattament (ara sezzjoni 5.2).

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Descovy f'adulti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta'  $< 15$ -il mL/min) fuq emodijalisi kronika; madankollu, Descovy ġeneralment għandu jiġi evitat iżda jista' jintuża f'dawn il-pazjenti jekk il-benefiċċji potenzjali huma kkunsidrati akbar mir-riskji potenzjali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Fil-ġranet tal-emodijalisi, Descovy għandu jingħata wara li jitlesta t-trattament bl-emodijalisi.

Descovy għandu jiġi evitat f'pazjenti b'CrCl stmata ta'  $\geq 15$ -il mL/min u  $< 30$  mL/min, jew  $< 15$ -il mL/min li mhumiex fuq emodijalisi kronika, peress li s-sigurtà ta' Descovy ma ġietx stabbilita f'dawn il-popolazzjonijiet.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża fi tfal li għandhom inqas minn 18-il sena b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju.

### *Indeboliment epatiku*

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Descovy mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Descovy fit-tfal ta' età inqas minn 12-il sena, jew li jiżnu  $< 35$  kg, għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Descovy għandu jittieħed darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Minhabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li l-pillola miksiya b'rita ma tintmagħadx u ma titfarrakx.

Għall-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pillola shiħa, il-pillola tista' tinqasam min-nofs u ż-żewġ nofsijiet jittieħdu wiehed wara l-ieħor, biex jiġi żgurat li d-doża shiħa tittieħed immedjatament.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu**

### Pazjenti ko-infettati kemm bl-HIV kif ukoll bil-virus ta' l-epatite B jew Ċ

Pazjenti b'epatite kronika B jew Ċ u li huma ttrattati b'terapija antiretrovirali huma f'riskju akbar għal reazzjonijiet avversi epatiċi severi u potenzjalment fatali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Descovy f'pazjenti ko-infettati bl-HIV-1 u bil-virus tal-epatite Ċ (HCV) ma ġewx stabbiliti.

Tenofovir alafenamide huwa attiv kontra l-virus tal-epatite B (HBV - *hepatitis B virus*). It-twaqqif tat-trattament bi Descovy f'pazjenti ko-infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV jista' jkun assoċjat ma' epatite severa u akuta li tmur għall-aġħar. Pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV li jwaqqfu Descovy għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib b'eżaminazzjonijiet kemm kliniċi u kemm tal-laboratorju almenu għal diversi xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.

## Mard tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Descovy f'pazjenti b'disturbi tal-fwied sottostanti sinifikanti ma ġewx stabbiliti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti li diġà jbatu minn disfunzjoni tal-fwied li tinkludi epatite attiva kronika, għandhom żieda fil-frekwenza ta' anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata (CART) u jeħtieġ li jiġu monitorjati skont il-prattika normali. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-mard tal-fwied qed imur għall-agħar f'pazjenti bħal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom ikunu kkunsidrati.

## Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-dem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effetti tal-kura, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-dem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

## Disfunzjoni tal-mitokondrija wara esponiment *in utero*

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti l-kura b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrapportati huma disturbi ematoloġici (anemija, newtropenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġici li deheru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġieba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġici jgħaddux maż-żmien jew huwiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija espota fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati klinici severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikulari riżultati newroloġici. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trażmissjoni vertikali ta' HIV.

## Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali u tista' tikkawża kundizzjonijiet klinici serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati matul l-ewwel ffit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti jinkludu retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u t-trattament jinbeda meta meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li seħħew fl-isfond ta' riattivazzjoni immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli, u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

## Pazjenti b'mutazzjonijiet li jkun fihom HIV-1

Descovy għandu jiġi evitat f'pazjenti li fil-passat kienu ġew ikkurati b'antiretrovirali, b'HIV-1 li jkun fiha l-mutazzjoni K65R (ara sezzjoni 5.1).

### Terapija nukleoside tripla

Kien hemm rapporti ta' rata għolja ta' falliment viroloġiku u ta' feġġa ta' rezistenza li seħħew it-tnejn li huma fi stadju bikri, meta tenofovir disoproxil kien ikkombinat ma' lamivudine u abacavir, kif ukoll ma' lamivudine u didanosine bħala kors ta' għoti ta' darba kuljum. Għalhekk, l-istess problemi jistgħu jiġi osservati jekk Descovy jingħata mat-tielet analogu tan-nukleosidi.

### Infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti li jieħdu Descovy jew terapija antiretrovirali oħra jistgħu jkomplu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħra tal-infezzjoni tal-HIV u, għalhekk, għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'mard konness mal-HIV.

### Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li tkun ġejja minn ħafna fatturi (li jinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, konsum tal-alkoħol, immunosoppressjoni severa, indiċi oġġla tal-piż tal-ġisem), kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi partikularment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieħdu parir mediku jekk ikollhom uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

### Nefrotossicità

Każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' indeboliment tal-kliewi, inklużi insuffiċjenza akuta tal-kliewi u tubulopatija prossimali tal-kliewi ġew irrappurtati bi prodotti li fihom tenofovir alafenamide. Riskju potenzjali ta' nefrotossicità li jirriżulta minn esponiment kroniku għal livelli baxxi ta' tenofovir minħabba d-dożaġġ b'tenofovir alafenamide ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 5.3).

Huwa rakkomandat li l-funzjoni tal-kliewi tiġi evalwata fil-pazjenti kollha qabel, jew meta tinbeda t-terapija b'Descovy u li tkun immonitorjata wkoll waqt it-terapija fil-pazjenti kollha kif klinikament xieraq. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' Descovy f'pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-kliewi jew evidenza ta' tubulopatija renali prossimali.

### Pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika

Descovy ġeneralment għandu jiġi evitat, iżda jista' jintuza f'adulti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika jekk il-benefiċċji potenzjali jkunu akbar mir-riskji potenzjali (ara sezzjoni 4.2). Fi studju ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF) f'adulti infettati b'HIV-1 b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika, l-effikaċja nżammet sa ġimġha 48 iżda l-esponiment għal emtricitabine kien oġġla b'mod sinifikanti milli f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. Għalkemm ma ġew identifikati l-ebda problemi ġodda ta' sigurtà, l-implikazzjonijiet ta' esponiment għal emtricitabine miżjud jibqgħu inċerti (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

### L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn

L-għoti flimkien ta' Descovy mhuwiex rakkomandat ma' ċerti antikonvulsanti (eż., carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital u phenytoin), antimikobatterjali (eż., rifampicin, rifabutin, rifapentine), St. John's wort u inibituri tal-protease (PIs) tal-HIV li ma jkunux atazanavir, lopinavir u darunavir (ara sezzjoni 4.5).

Descovy m'għandux jingħata fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali li jkun fihom tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, emtricitabine, lamivudine jew adefovir dipivoxil.



## Eċċipjenti

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Descovy m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li jkun fihom tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, emtricitabine, lamivudine jew adefovir dipivoxil.

### Emtricitabine

Studji *in vitro* u studji kliniċi farmakokinetiċi dwar l-interazzjoni bejn medicina u oħra wrew li l-potenzjal għal interazzjonijiet medjati minn CYP li jinvolvu emtricitabine ma' prodotti mediċinali oħrajn hu baxx. L-għoti flimkien ta' emtricitabine ma' prodotti mediċinali li jiġu eliminati permezz ta' tnixxija tubulari attiva, jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' emtricitabine, u/jew tal-prodott mediċinali mogħti flimkien. Prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliwi jistgħu jżidu l-koncentrazzjonijiet ta' emtricitabine.

### Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide jiġi ttrasportat minn P-glikoproteina (P-gp) u proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP). Prodotti mediċinali li jaffettwaw b'mod qawwi l-attività ta' P-gp u ta' BCRP jistgħu jwasslu għal tibdil fl-assorbiment ta' tenofovir alafenamide. Il-prodotti mediċinali li jinduċu l-attività ta' P-gp (eż., rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital) huma mistennija li jnaqqsu l-assorbiment ta' tenofovir alafenamide, li jirriżulta fi tnaqqis tal-koncentrazzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li tista' twassal għat-telf tal-effett terapewtiku ta' Descovy u l-iżvilupp ta' reżistenza. L-għoti flimkien ta' Descovy ma' prodotti mediċinali oħrajn li jinibixxu l-attività ta' P-gp u ta' BCRP (eż., cobicistat, ritonavir, ciclosporin) huwa mistenni li jżid l-assorbiment u l-koncentrazzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-plażma. Abbażi ta' tagħrif minn studju *in vitro*, l-għoti fl-istess waqt ta' tenofovir alafenamide u impedituri ta' xanthine oxidase (eż. febuxostat) mhux mistenni li jżid l-esponiment sistemiku għal tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamide mhuwiex impeditur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6 *in vitro*. Mhuwiex impeditur jew induttur ta' CYP3A *in vivo*. Tenofovir alafenamide hu substrat ta' OATP1B1 u OATP1B3 *in vitro*. Id-distribuzzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-ġisem tista' tiġi affettwata mill-attività ta' OATP1B1 u OATP1B3.

### Interazzjonijiet oħra

Tenofovir alafenamide mhuwix impeditur ta' uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 uman *in vitro*. Mhux magħruf jekk tenofovir alafenamide huwiex impeditur ta' enzimi oħrajn ta' UGT. Emtricitabine ma inibixxiex ir-reazzjoni tal-glukuronidazzjoni ta' substrat mhux speċifiku ta' UGT *in vitro*.

Interazzjonijiet bejn il-komponenti ta' Descovy u prodotti mediċinali li potenzjalment jingħataw flimkien huma elenkati fit-Tabella 2 (zieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”). L-interazzjonijiet deskritti huma bbażati fuq studji li saru bi Descovy jew bil-komponenti ta' Descovy bħala mediċini individwali u/jew flimkien, jew huma interazzjonijiet potenzjali bejn medicina u oħra li jistgħu jseħħu ma' Descovy.

**Tabella 2: Interazzjonijiet bejn il-komponenti individwali ta' Descovy u prodotti mediċinali oħra**

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi <sup>1</sup>	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>2</sup>	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Descovy
<b>MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET</b>		
<b>Antifungali</b>		
Ketoconazole Itraconazole	L-interazzjoni ma għiet studjata ma' l-ebda wiehed miż-żewġ komponenti ta' Descovy.  L-għoti flimkien ta' ketoconazole jew itraconazole, li huma inibituri qawwija ta' P-gp, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma.	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/10 mg darba kuljum.
Fluconazole Isavuconazole	L-interazzjoni ma għiet studjata ma' l-ebda wiehed miż-żewġ komponenti ta' Descovy.  L-għoti ta' fluconazole jew isavuconazole jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma.	Aġhti d-doża ta' Descovy skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.2).
<b>Antimikobatterjali</b>		
Rifabutin Rifampicin Rifapentine	L-interazzjoni ma għiet studjata ma' l-ebda wiehed miż-żewġ komponenti ta' Descovy.  L-għoti flimkien ta' rifampicin, rifabutin, u rifapentine, li kollha huma indutturi ta' P-gp, jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza.	L-għoti flimkien ta' Descovy u rifabutin rifampicin, jew rifapentine mhux rakkomandat
<b>Prodotti mediċinali kontra l-virus tal-epatite Ċ</b>		
Ledipasvir (90 mg darba kuljum)/ sofosbuvir (400 mg darba kuljum), emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) <sup>3</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% $C_{max}$ : ↑ 65% $C_{min}$ : ↑ 93%  Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% $C_{max}$ : ↑ 29%  Metabolit ta' sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↑ 66%  Emtricitabine: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔  Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔	L-ebda aġġustament fid-doża ta' ledipasvir jew sofosbuvir mhux meħtieġ. Aġhti d-doża ta' Descovy skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.2).

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi <sup>1</sup>	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Descovy
Ledipasvir (90 mg darba kuljum)/ sofosbuvir (400 mg darba kuljum), emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum) <sup>4</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 32% C<sub>max</sub>: ↔</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' ledipasvir jew sofosbuvir mhu meħtieġ. Aġġusti d-doża ta' Descovy skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess hin (ara sezzjoni 4.2).
Sofosbuvir (400 mg darba kuljum)/ velpatasvir (100 mg darba kuljum), emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) <sup>3</sup>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolit ta' sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 58%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C<sub>max</sub>: ↑ 30% C<sub>min</sub>: ↑ 60%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 20%</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir, velpatasvir jew voxilaprevir mhu meħtieġ. Aġġusti d-doża ta' Descovy skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess hin (ara sezzjoni 4.2).

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi <sup>1</sup>	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Descovy
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg darba kuljum) <sup>7</sup> / emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) <sup>3</sup>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 27%</p> <p>Metabolit ta' sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 46% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C<sub>min</sub>: ↑ 350% C<sub>max</sub>: ↑ 92%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p>	
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg darba kuljum) <sup>7</sup> / emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum) <sup>4</sup>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolit ta' sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 52% C<sub>max</sub>: ↑ 32%</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir, velpatasvir jew voxilaprevir mhu meħtieġ. Aġhti d-doża ta' Descovy skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.2).

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi <sup>1</sup>	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Descovy
<b>ANTIRETROVIRALI</b>		
<b>Inibituri tal-protease tal-HIV</b>		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 75% C <sub>max</sub> : ↑ 80%  Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/10 mg darba kuljum.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 91% C <sub>max</sub> : ↑ 77%  Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/10 mg darba kuljum.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum) <sup>5</sup>	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 224% C <sub>max</sub> : ↑ 216% C <sub>min</sub> : ↑ 221%  Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/10 mg darba kuljum.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 105% C <sub>max</sub> : ↑ 142%  Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/10 mg darba kuljum.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg darban kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 47% C <sub>max</sub> : ↑ 119%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/10 mg darba kuljum.

<b>Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi<sup>1</sup></b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>2</sup></b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Descovy</b>
Tipranavir/ritonavir	L-interazzjoni ma giet studjata ma' l- ebda wiehed miż-żewġ komponenti ta' Descovy.  Tipranavir/ritonavir jirriżulta f'induzzjoni ta' P-gp. L-esponiment ta' tenofovir alafenamide hu mistennija li jonqos meta tipranavir/ritonavir jintużaw flimkien ma' Descovy.	L-ghoti flimkien ma' Descovy mhuwiex rakkomandat.
Inibituri oħrajn tal-protease	L-effett mhuwiex magħruf.	M'hemm l-ebda dejta disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-dożagġ għall-ghoti flimkien ma' inibituri oħrajn tal- protease
<b>Antiretrovirali HIV oħrajn</b>		
Dolutegravir (50 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) <sup>3</sup>	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Dolutegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/25 mg darba kuljum.
Rilpivirine (25 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/25 mg darba kuljum.
Efavirenz (600 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (40 mg darba kuljum) <sup>4</sup>	Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ 14% C <sub>max</sub> : ↓ 22%	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/25 mg darba kuljum.
Maraviroc Nevirapine Raltegravir	L-interazzjoni ma giet studjata ma' l- ebda wiehed miż-żewġ komponenti ta' Descovy.  L-esponiment ta' tenofovir alafenamide mhuwiex mistenni li jiġi affettwat minn maraviroc, nevirapine jew raltegravir, u lanqas mhu mistenni li jaffettwa l-passaġġi metaboliċi u tat-tneħħija rilevanti għal maraviroc, nevirapine jew raltegravir.	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/25 mg darba kuljum.
<b>MEDIĊINI KONTRA L-KONVULŻJONIJIET</b>		
Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	L-interazzjoni ma giet studjata ma' l- ebda wiehed miż-żewġ komponenti ta' Descovy.  L-ghoti flimkien ta' oxcarbazepine, phenobarbital, jew phenytoin, li kollha huma indutturi ta' P-gp, jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza	L-ghoti flimkien ta' Descovy u oxcarbazepine, phenobarbital jew phenytoin mhuwiex rakkomandat.

<b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi<sup>1</sup></b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>2</sup></b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Descovy</b>
Carbamazepine (ittitrat minn 100 mg għal 300 mg darbtejn kuljum), emtricitabine/tenofovir alafenamide (200 mg/25 mg darba kuljum) <sup>5,6</sup>	Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ 55% C <sub>max</sub> : ↓ 57%  L-ghoti flimkien ta' carbamazepine, induttur ta' P-gp, inaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza.	L-ghoti flimkien ta' Descovy u carbamazepine mhuwiex rakkomandat.
<b>ANTIDEPRESSANTI</b>		
Sertraline (50 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) <sup>3</sup>	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Sertraline: AUC: ↑ 9% C <sub>max</sub> : ↑ 14%	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sertraline mhu meħtieġ. Aġġi d-doża ta' Descovy skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess hin (ara sezzjoni 4.2).
<b>PRODOTTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEJ</b>		
St. John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )	L-interazzjoni ma giet studjata ma' l-ebda wieħed miż-żewġ komponenti ta' Descovy.  L-ghoti flimkien ta' St. John's wort, induttur ta' P-gp, jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza.	L-ghoti flimkien ta' Descovy ma' St. John's wort mhuwiex rakkomandat.
<b>IMMUNOSOPPRESSANTI</b>		
Ciclosporin	L-interazzjoni ma giet studjata ma' l-ebda wieħed miż-żewġ komponenti ta' Descovy.  L-ghoti flimkien ta' ciclosporin, li hu inibitur qawwi ta' P-gp, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma.	Id-doża rakkomandata ta' Descovy hi ta' 200/10 mg darba kuljum.
<b>KONTRAĊETTIVI ORALI</b>		
Norgestimate (0.180/0.215/0.250 mg darba kuljum), ethinylestradiol (0.025 mg darba kuljum), emtricitabine/tenofovir alafenamide (200/25 mg darba kuljum) <sup>5</sup>	Norelgestromin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Norgestrel: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	L-ebda aġġustament ta' norgestimate/ethinylestradiol fid-doża mhu meħtieġ. Aġġi d-doża ta' Descovy skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess hin (ara sezzjoni 4.2).

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi <sup>1</sup>	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Descovy
<b>SEDATTIVI/MEDIĊINI IPNOTIĊI</b>		
Midazolam li jingħata mill-ħalq (2.5 mg doża waħda), tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum)	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	L-ebda aġġustament ta' midazolam fid-doża mhu meħtieġ. Aġhti d- doża ta' Descovy skont l- antiretrovirali li jingħata fl-istess hin (ara sezzjoni 4.2).
Midazolam li jingħata ġol-vini (1 mg doża waħda), tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum)	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	

<sup>1</sup> Meta huma pprovduti d-doži, dawn huma d-doži li jintużaw waqt studji kliniċi dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra.

<sup>2</sup> Meta dejta ssir disponibbli mill-istudji dwar l-interazzjonijiet ta' bejn mediċina u oħra.

<sup>3</sup> Studju twestaq b'pillola kombinata ta' doża fissa ta' elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide.

<sup>4</sup> L-istudju twestaq bil-pillola kombinata ta' doża fissa ta' emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide.

<sup>5</sup> L-istudju twestaq b'Descovy.

<sup>6</sup> Emtricitabine/tenofovir alafenamide ittiehed mal-ikel f'dan l-istudju.

<sup>7</sup> Studju mwettaq b'voxilaprevir 100 mg addizzjonali biex jinkisbu l-esponimenti għal voxilaprevir mistennija f'pazjenti infettati bl-HCV.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

M'hemmx studji adegwati u kkontrollati tajjeb ta' Descovy jew il-komponenti tiegħu f'nisa tqal. M'hemmx dejta klinika jew hemm dejta limitata (inqas min 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' tenofovir alafenamide f'nisa tqal. Madankollu, ammont kbir ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (aktar minn 1,000 riżultat espost ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid assoċjati ma' emtricitabine.

Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti ħżiena ta' emtricitabine fir-rigward tal-parametri tal-fertilità, tqala, l-iżvilupp tal-fetu, ħlas jew żvilupp ta' wara t-twelid. Studji ta' tenofovir alafenamide f'annimali ma wrew l-ebda evidenza ta' effetti ħżiena fuq il-parametri tal-fertilità, tqala, jew l-iżvilupp tal-fetu (ara sezzjoni 5.3).

Descovy għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk tenofovir alafenamide jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Emtricitabine huwa eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Fi studji fuq l-annimali ntwera li tenofovir jiġi eliminat fil-halib.

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' emtricitabine u tenofovir fit-trabi ta' twelid/trabi. Għalhekk, Descovy m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom.

### Fertilità

M'hemm l-ebda dejta dwar il-fertilità mill-użu ta' Descovy fil-bnedmin. Fi studji fuq annimali, ma kien hemm l-ebda effett ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fuq il-parametri tat-tgħammir jew fertilità (ara sezzjoni 5.3).



#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Descovy jista' jkollu effett zghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti ghandhom jigu infurmati li l-isturdament kien irrappurtat waqt it-trattament bi Descovy.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq dejta dwar is-sigurtà mill-istudji kollha ta' Fazi 2 u 3, li fihom il-pazjenti infettati bl-HIV-1 irċiewew prodotti mediċinali li jinkludu emtricitabine u tenofovir alafenamide u mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Fi studji kliniċi ta' pazjenti adulti li qatt ma nghataw trattament fil-passat, li kienu qed jirċiewu emtricitabine u tenofovir alafenamide ma' elvitegravir u cobicistat bhala l-pillola kombinata ta' doża fissa ta' elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir alafenamide (bhala fumarate) 10 mg (E/C/F/TAF) matul 144 ġimgħa, l-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod frekwenti kienu dijarea (7%), dardir (11%) u wġiġh ta' ras (6%).

##### Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi f' Tabella 3 huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma deskritti kif ġej bhala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ) u mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ).

**Tabella 3: Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi<sup>1</sup>**

Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	
Mhux komuni:	anemija <sup>2</sup>
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
Komuni:	ħolm anormali
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni:	uġiġh ta' ras, sturdament
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
Komuni ħafna:	dardir
Komuni:	dijarea, rimettar, uġiġh addominali, gass
Mhux komuni:	dispepsja
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	
Komuni:	raxx
Mhux komuni:	anġjoedema <sup>3, 4</sup> , ħakk, urtikarja <sup>4</sup>
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
Mhux komuni:	artralġja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Komuni:	għeja kbira

<sup>1</sup> Bl-eċċezzjoni ta' anġjoedema, anemija u urtikarja (ara n-noti 2, 3 u 4 tal-qiegħ), ir-reazzjonijiet avversi kollha ġew identifikati minn studji kliniċi ta' prodotti li fihom F/TAF. Il-frekwenzi nkisbu minn studji kliniċi ta' Fazi 3 ta' E/C/F/TAF li saru fuq 866 pazjent adult li qatt ma nghataw trattament fil-passat sa 144 ġimgħa ta' kura (GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111).

<sup>2</sup> Din ir-reazzjoni avversa ma ġiet osservata fl-istudji kliniċi ta' prodotti li jinkludu F/TAF iżda ġiet identifikata minn studji kliniċi jew esperjenza wara t-tqeghid fis-suq għal emtricitabine meta użat ma' mediċini antiretrovirali oħrajn.

<sup>3</sup> Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq għal prodotti li fihom emtricitabine.

<sup>4</sup> Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq għal prodotti li fihom tenofovir alafenamide.

##### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni*

F'pazjenti infettati bl-HIV b' deficjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi

awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli, u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-ttrattament (ara sezzjoni 4.4).

#### *Osteonekrozi*

Kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b'mod ġenerali, mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat jew esponiment fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dan il-mard mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

#### *Tibdil fit-testijiet tal-lipidi fil-laboratorju*

Fi studji fost pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, żidiet mil-linja bażi ġew osservati fiż-żewġ gruppi ta' trattament li kien fihom tenofovir alafenamide fumarate u tenofovir disoproxil fumarate għall-parametri tal-lipidi fl-istat sajjem tal-kolesterol totali, kolesterol ta' lipoproteina diretta ta' densità baxxa (LDL) u lipoproteina ta' densità għolja (HDL), u trigliceridi f'Ġimgħa 144. Il-medjan taż-żieda mil-linja bażi għal dawk il-parametri kien akbar fil-grupp ta' E/C/F/TAF meta mqabbel mal-grupp ta' elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil (bħala fumarate) 245 mg (E/C/F/TDF) f'Ġimgħa 144 ( $p < 0.001$  għad-differenza bejn il-gruppi tat-ttrattament għall-kolesterol totali fl-istat sajjem, kolesterol ta' LDL dirett u HDL, u trigliceridi). Il-medjan tal-bidla (Q1, Q3) mil-linja bażi fil-kolesterol totali mal-proporzjon ta' kolesterol ta' HDL f'Ġimgħa 144 kien ta' 0.2 (-0.3, 0.7) fil-grupp ta' E/C/F/TAF u ta' 0.1 (-0.4, 0.6) fil-grupp ta' E/C/F/TDF ( $p = 0.006$  għad-differenza bejn il-gruppi tat-ttrattament).

Fi studju ta' pazjenti b'soppressjoni virali li qalbu minn emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate għal Descovy filwaqt li żammew it-tielet sustanza antiretrovirali (Studju GS-US-311-1089), kienu osservati żidiet mil-linja bażi fil-parametri tal-lipidi fi stat sajjem tal-kolesterol totali, kolesterol ta' LDL dirett u trigliceridi fil-grupp ta' Descovy imqabbla ma' ftit li xejn tibdil fil-grupp ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ( $p \leq 0.009$  għad-differenza bejn il-gruppi fil-bidliet mil-linja bażi). Ftit li xejn kien hemm tibdil mil-linja bażi fil-valuri medjana fi stat sajjem għall-kolesterol ta' HDL u glukozju, jew fil-proporzjon ta' kolesterol totali fi stat sajjem għal kolesterol ta' HDL f'kull grupp ta' trattament f'Ġimgħa 96. L-ebda bidla ma kienet meqjusa klinikament rilevanti.

Kien hemm bidliet minimi fil-parametri tal-lipidi fi studju ta' pazjenti adulti b'soppressjoni virali li qalbu minn abacavir/lamivudine għal Descovy filwaqt li żammew it-tielet sustanza antiretrovirali (Studju GS-US-311-1717).

#### *Parametri metabolici*

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demj jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ġiet evalwata sa 48 ġimgħa fi studju kliniku *open-label* (GS-US-292-0106) f'pazjenti pedjatriki infettati bl-HIV-1, li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, u li kellhom minn 12 sa < 18-il sena rċivew emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa. Il-profil tas-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat f'50 pazjent adolexxenti li kien simili għal dak fl-adulti (ara sezzjoni 5.1).

#### Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

##### *Pazjenti b'indeboliment renali*

Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ġiet evalwata sa 144 ġimgħa fi studju kliniku *open-label* (GS-US-292-0112) li fih 248 pazjent infettati bl-HIV-1 li jew qatt ma ngħataw trattament fil-passat ( $n = 6$ ) jew li kien b'soppressjoni virali ( $n = 242$ ), b'indeboliment renali minn ħafif sa moderat (rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata bil-metodu Cockcroft-Gault [ $eGFR_{CG}$ ]: 30-69 mL/min) irċivew emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta'

doża fissa. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif sa moderat kien simili għal dak f'pazjenti b'funzjoni normali renali (ara sezzjoni 5.1).

Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide kienet evalwata sa 48 ġimgħa fi studju kliniku (GS-US-292-1825) *open label*, bi grupp wiehed li fih 55 pazjent infettati bl-HIV-1 soppressi b'mod viroloġiku u b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju ( $eGFR_{CG} < 15$ -il mL/min) fuq emodijalisi kronika rċivew emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa. Ma ġewx identifikati problemi godda ta' sigurtà f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika li kienu qed jirċievu emtricitabine u tenofovir alafenamide, flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa (ara sezzjoni 5.2).

#### *Pazjenti koinfettati bl-HIV u bl-HBV*

Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide [E/C/F/TAF]) ġiet evalwata fi 72 pazjent ko-infettati bl-HIV/HSV li kienu qed jirċievu trattament għall-HIV fi studju kliniku *open-label* (GS-US-292-1249), sa tul Ġimgħa 48, fejn il-pazjenti nqalbu minn kors antiretrovirali ieħor (li kien jinkludi tenofovir disoproxil fumarate [TDF] f'69 minn 72 pazjent) għal E/C/F/TAF. Ibbażat fuq din id-*data* limitata, il-profil tas-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa, f'pazjenti b'koinfezzjoni bl-HIV/HSV, kien simili għal dak f'pazjenti b'monoinfezzjoni bl-HIV-1 (ara sezzjoni 4.4).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V**.

### **4.9 Doża eċċessiva**

Jekk iseħħ każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8). It-trattament ta' doża eċċessiva bi Descovy jikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

Emtricitabine jista' jitneħħa permezz tal-emodijalisi, li tneħħi madwar 30% tad-doża ta' emtricitabine fuq perjodu ta' dijaliżi ta' 3 sigħat, li jibdedw fi żmien 1.5 sigħat mid-doża ta' emtricitabine. Tenofovir jitneħħa b'mod effiċjenti bl-emodijalisi b'koeffiċjent ta' tneħħija ta' madwar 54%. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir jistgħux jitneħħew permezz ta' dijaliżi peritoneali.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antiviral għal użu sistemiku; antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet. Kodiċi ATC: J05AR17.

#### Mekkanizmu ta' azzjoni

Emtricitabine huwa impeditur ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI) u analogu tan-nukleosidi ta' 2'-deoxycytidine. Emtricitabine jiġi fosforilat permezz ta' enzimi ċellulari biex jiffurma emtricitabine triphosphate. Emtricitabine triphosphate jinibixxi r-replikazzjoni tal-HIV permezz ta' inkorporazzjoni fid-deoxyribonucleic acid (DNA) virali mill-HIV *reverse transcriptase* (RT), li tirriżulta fit-terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Emtricitabine għandu attività kontra HIV-1, HIV-2, u HBV.

Tenofovir alafenamide hu impeditur ta' nucleotide reverse transcriptase (NtRTI) u phosphonamidate prodrug ta' tenofovir (2'-deoxyadenosine monophosphate analogue). Tenofovir alafenamide hu permeabbli fiċ-ċelluli u minhabba ż-żieda tal-istabbiltà fil-plażma u l-attivazzjoni intracellulari permezz ta' idrolisi minn cathepsin A, tenofovir alafenamide hu aktar effiċjenti minn tenofovir disoproxil fumarate fil-konċentrazzjoni ta' tenofovir fiċ-ċelluli mononukleari fid-demmi periferali (PBMCs) jew fiċ-ċelluli HIV oħrajn fil-mira li jinkludu limfoċiti u makrofagi. Tenofovir intracellulari jiġi fosforilat sussegwentement għall-metabolit farmakologikament attiv tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate jinibixxi r-replikazzjoni tal-HIV permezz ta' inkorporazzjoni fid-DNA virali mill-HIV RT, li tirriżulta fit-terminazzjoni tal-katina tad-DNA.

Tenofovir għandu attività kontra HIV-1, HIV-2, u HBV.

### Attività antivirali *in vitro*

Emtricitabine u tenofovir alafenamide urew attività sinergistika antivirali fil-koltura taċ-ċelluli. Ma ġie osservat l-ebda antagoniżmu ma' emtricitabine jew tenofovir alafenamide meta ġew ikkombinati ma' mediċini antiretrovirali oħrajn.

L-attività antivirali ta' emtricitabine kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 ġiet evalwata f'razza ta' ċelluli limfoblastojde, ir-razza ta' ċelluli MAGI CCR5, u PBMCs. Il-figuri tal-50% konċentrazzjoni effettiva ( $EC_{50}$ ) għal emtricitabine kienu fil-medda ta' 0.0013 sa 0.64  $\mu$ M. Emtricitabine wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra sottotip ta' HIV-1 A, B, Ċ, D, E, F, u G (il-figuri ta'  $EC_{50}$  kienu jvarjaw minn 0.007 sa 0.075  $\mu$ M) u ntweriet attività speċifika tar-razza kontra HIV-2 (il-figuri ta'  $EC_{50}$  kienu jvarjaw minn 0.007 sa 1.5  $\mu$ M).

L-attività antivirali ta' tenofovir alafenamide kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 sottotip B ġiet evalwata f'razza ta' ċelluli limfoblastojdi, PBMCs, ċelluli monoċiti/makrofagi primarji u CD4+T limfoċiti. Il-figuri ta'  $EC_{50}$  għal tenofovir alafenamide kienu fil-medda ta' 2.0 sa 14.7 nM. Tenofovir alafenamide wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra l-gruppi kollha ta' HIV-1 (M, N u O), li jinkludu sottotipi A, B, Ċ, D, E, F u G. (il-figuri ta'  $EC_{50}$  kienu jvarjaw minn 0.10 sa 12.0 nM) u wera attività speċifika tar-razza kontra HIV-2 (il-figuri ta'  $EC_{50}$  kienu jvarjaw minn 0.91 sa 2.63 nM).

### Reżistenza

#### *In vitro*

Suxxettibilità mnaqqa għal emtricitabine hi assoċjata ma' mutazzjonijiet M184V/I fl-HIV-1 RT.

Iżolati ta' HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqa għal tenofovir alafenamide jesprimu mutazzjoni K65R f'HIV-1 RT; barra minn hekk, mutazzjoni K70E f'HIV-1 RT ġiet osservata b'mod temporanju.

#### *F'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat*

F'analizi miġbura ta' pazjenti li qatt ma' kienu ngħataw mediċini antiretrovirali qabel, li kienu qed jirċievu emtricitabine u tenofovir alafenamide (10 mg) mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa fi studji ta' Fażi 3 GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111, twettaq ġenotipar fuq iżolati ta' HIV-1 mill-pazjenti kollha b'HIV-1 RNA ta'  $\geq 400$  kopja/mL meta kellhom falliment viroloġiku kkonfermat, f'Ġimgħa 144, jew meta seħħ it-twaqqif bikri tal-mediċina tal-istudju. Sa Ġimgħa 144, l-iżvilupp ta' mutazzjoni primarja waħda jew aktar, assoċjati mar-reżistenza, għal emtricitabine, tenofovir alafenamide, jew elvitegravir ġew osservati f'iżolati ta' HIV-1 minn 12 fost 22 pazjent b'deġta ġenotipika evalwabbli minn iżolati akkopjati fil-linja bażi u iżolati minn trattament bi E/C/F/TAF li ma rneixxix (12 minn 866 pazjent [1.4%]) meta mqabbla ma' 12 minn 20 iżolat minn trattament li ma rneixxiex minn pazjenti b'deġta ġenotipika evalwabbli fil-grupp b'E/C/F/TDF (12 minn 867 pazjent [1.4%]). Fil-grupp ta' E/C/F/TAF, il-mutazzjonijiet li ħarġu kienu M184V/I (n = 11) u K65R/N (n = 2) f'RT u T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) u N155H (n = 2) f'integrace. Mill-iżolati tal-HIV-1 minn 12-il pazjent li żviluppaw reżistenza fil-grupp ta' E/C/F/TDF, il-mutazzjonijiet li ħarġu kienu M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4), u L210W (n = 1) f'RT u E92Q/V (n = 4) u Q148R (n = 2), u N155H/S (n = 3) f'integrace. Il-biċċa l-kbira tal-iżolati tal-

HIV-1 minn pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament li żviluppaw mutazzjonijiet ta' rezistenza għal elvitegravir f'integrase ukoll, żviluppaw mutazzjonijiet ta' rezistenza għal emtricitabine f'RT.

#### *Pazjenti koinfettati b'HIV u HBV*

Fi studju kliniku ta' pazjenti bl-HIV b'soppressjoni virali koinfettati b'epatite B kronika, li rċewew emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF), għal 48 ġimgha (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pazjenti kkwalifikaw għall-analiżi tar-reżistenza. F'dawn iż-żewġ pazjenti, ma ġewx identifikati sostituzzjonijiet ta' aċidi amminici assoċjati ma' rezistenza għal xi wieħed mill-komponenti ta' E/C/F/TAF f'HIV-1 jew HBV.

#### *Reżistenza inkroċjata f'pazjenti infettati bl-HIV-1, li qatt ma nġhataw trattament fil-passat jew pazjenti b'soppressjoni virali*

Virusijiet reżistenti għal emtricitabine bis-sostituzzjoni M184V/I kienu reżistenza inkroċjata għal lamivudine, iżda żammew is-sensittività għal didanosine, stavudine, tenofovir, u zidovudine.

Il-mutazzjonijiet K65R u K70E jirriżultaw f'suxxettibilità mnaqqsa għal abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine, u tenofovir, iżda jżommu s-sensittività għal zidovudine.

HIV-1 reżistenti għal multinucleoside b'mutazzjoni ta' inserzjoni doppja ta' T69S jew b'kumpless ta' mutazzjoni Q151M li jinkludi K65R, wera suxxettibilità mnaqqsa għal tenofovir alafenamide.

#### Dejta klinika

M'hemm l-ebda studju dwar l-effikaċja u s-sigurtà li saru fuq pazjenti li qatt ma nġhataw trattament fil-passat b'Descovy.

L-effikaċja klinika ta' Descovy, ġiet stabbilita minn studji li saru b'emtricitabine u tenofovir alafenamide meta nġhataw ma' elvitegravir u cobicistat bħala l-pillola kombinata ta' doża fissa E/C/F/TAF.

#### *Pazjenti infettati b'HIV-1 li qatt ma nġhataw trattament fil-passat*

Fi studji GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111, il-pazjenti ntgħażlu b'mod *randomised* fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew emtricitabine 200 mg u tenofovir alafenamide 10 mg (n = 866) darba kuljum jew emtricitabine 200 mg + tenofovir disoproxil (bħala fumarate) 245 mg (n = 867) darba kuljum, it-tnejn mogħtija ma' elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg bħala pillola kombinata ta' doża fissa. L-eżet medja kienet ta' 36 sena (medda: 18-76), 85% kienu rġiel, 57% kienu Bojod, 25% kienu Suwed, u 10% kienu Asjatici. Dsatax fil-mija tal-pazjenti ġew identifikati bħala Ispanici/Latini. Il-medja tal-HIV-1 RNA fil-plażma fil-linja bażi kienet ta' 4.5 log<sub>10</sub> kopji/mL (medda: 1.3-7.0) u 23% kellhom ammont virali fil-linja bażi ta' > 100,000 kopja/mL. Il-medja tal-ġhadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kienet ta' 427 ċellula/mm<sup>3</sup> (medda: 0-1,360) u 13% kellhom ġhadd ta' ċelluli CD4+ ta' < 200 ċellula/mm<sup>3</sup>.

Il-grupp ta' E/C/F/TAF wera superjorità statistika meta kiseb HIV-1 RNA < 50 kopja/mL meta mqabbel ma' E/C/F/TDF f'Ġimgha 144. Id-differenza fil-perċentwali kienet ta' 4.2% (95% CI: 0.6% sa 7.8%). Ir-riżultati miġbura tat-trattament wara 48 u 144 ġimgha qed jintwerew f'Tabella 4.

**Tabella 4: Riżultati viroloġici miġbura ta' Studji GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111 f'Ġimghat 48 u 144<sup>a,b</sup>**

	Ġimgha 48		Ġimgha 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF <sup>c</sup> (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 kopja/mL	92%	90%	84%	80%
Differenza fit-trattament	2.0% (95% CI: -0.7% sa 4.7%)		4.2% (95% CI: 0.6% sa 7.8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopja/mL <sup>c</sup>	4%	4%	5%	4%

	Ġimgha 48		Ġimgha 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF <sup>e</sup> (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
<b>L-ebda dejta viroloġika fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew 144</b>	4%	6%	11%	16%
Il-medicina tal-istudju twaqqfet minhabba AE jew mewt <sup>d</sup>	1%	2%	1%	3%
Il-medicina tal-istudju twaqqfet minhabba raġunijiet oħrajn u l-aħħar HIV-1 RNA < 50 kopja/mL disponibbli <sup>c</sup>	2%	4%	9%	11%
Dejta nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda fuq il-medicina tal-istudju	1%	< 1%	1%	1%
<b>Proporzjon (%) ta' pazjenti b'HIV-1 RNA ta' &lt; 50 kopja/mL skont is-sottogrupp</b>				
<b>Età</b>				
< 50 sena	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 sena	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
<b>Sess tal-persuna</b>				
Raġel	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Mara	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
<b>Razza</b>				
Sewda	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Mhux sewda	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
<b>Ammont virali fil-linja bażi</b>				
≤ 100,000 kopja/mL	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100,000 kopja/mL	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
<b>Għadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi</b>				
< 200 ċellula/mm <sup>3</sup>	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 ċellula/mm <sup>3</sup>	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
<b>HIV-1 RNA &lt; 20 kopja/mL</b>	84.4%	84.0%	81.1%	75.8%
Differenza fit-trattament	0.4% (95% CI: -3.0% sa 3.8%)		5.4% (95% CI: 1.5% sa 9.2%)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate

- L-intervall ta' żmien tal-Ġimgha 48 kien bejn Jum 294 u 377 (inklużiv); l-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 144 kien bejn Jum 966 u 1049 (inklużiv).
- Fiż-żewġ studji, il-pazjenti ġew stratifikati skont HIV-1 RNA fil-linja bażi (≤ 100,000 kopja/mL, > 100,000 kopja/mL sa ≤ 400,000 kopja/mL, jew > 400,000 kopja/mL), skont l-għadd ta' ċelluli CD4+ (< 50 ċellula/μL, 50-199 ċellula/μL, jew ≥ 200 ċellula/μL), u skont ir-reġjun (Stati Uniti jew barra mill-Istati Uniti).
- Jinkludi pazjenti li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew 144; pazjenti li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja; pazjenti li waqfu għal raġunijiet li m'humiex avveniment avvers (AE), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja u li meta waqfu kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.
- Jinkludi pazjenti li waqfu minhabba AE jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn Jum 1 sal-intervall ta' żmien jekk dan irriżulta fl-ebda dejta viroloġika meta kienu fuq it-trattament matul l-intervall ta' żmien speċifikat.
- Jinkludi pazjenti li waqfu għal raġunijiet li m'humiex AE, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; eż., irtiraw il-kunsens, nuqqas ta' follow-up, eċċ.

Il-medja taż-żieda mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ kienet ta' 230 ċellula/mm<sup>3</sup> f'pazjenti li kienu qed jirċievu E/C/F/TAF u ta' 211-il ċellula/mm<sup>3</sup> f'pazjenti li kienu qed jirċievu E/C/F/TDF (p = 0.024) f'Ġimgha 48, u 326 ċellula/mm<sup>3</sup> f'pazjenti ttrattati b'E/C/F/TAF u 305 ċellula/mm<sup>3</sup> f'pazjenti ttrattati b'E/C/F/TDF (p = 0.06) f'Ġimgha 144.

L-effikaċja klinika ta' Descovy f'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, giet stabbilita wkoll minn studju li sar b'emtricitabine u tenofovir alafenamide (10 mg) meta ngħataw ma' darunavir

(800 mg) u cobicistat bhala pillola kombinata ta' doza fissa (D/C/F/TAF). Fi Studju GS-US-299-0102, il-pazjenti ntgħażlu b' mod *randomised* fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu jew kombinazzjoni ta' doza fissa D/C/F/TAF darba kuljum (n = 103) jew darunavir u cobicistat u emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate darba kuljum (n = 50). Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'HIV-1 RNA fil-plażma < 50 kopja/mL u < 20 kopja/mL qed jintwerew f' Tabella 5.

**Tabella 5: Rizultati viroloġiċi ta' Studju GS-US-299-0102 f' Ġimgha 24 u 48<sup>a</sup>**

	Ġimgha 24		Ġimgha 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat u emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat u emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 50)
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopja/mL</b>	75%	74%	77%	84%
Differenza fit- trattament	3.3% (95% CI: -11.4% to 18.1%)		-6.2% (95% CI: -19.9% to 7.4%)	
<b>HIV-1 RNA ≥ 50 kopja/mL<sup>b</sup></b>	20%	24%	16%	12%
<b>L-ebda dejta viroloġika fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48</b>	5%	2%	8%	4%
Il-medicina tal- istudju twaqqfet minhabba AE jew mewt <sup>c</sup>	1%	0	1%	2%
Il-medicina tal- istudju twaqqfet minhabba raġunijiet ohrajn u l-ahħar HIV-1 RNA < 50 kopja/mL disponibbli <sup>d</sup>	4%	2%	7%	2%
Dejta nieqsa matul l-intervall ta' żmien izda fuq il-medicina tal-istudju	0	0	0	0
<b>HIV-1 RNA &lt; 20 kopja/mL</b>	55%	62%	63%	76%
Differenza fit- trattament	-3.5% (95% CI: -19.8% to 12.7%)		-10.7% (95% CI: -26.3% to 4.8%)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

a L-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 kien bejn Jum 294 u 377 (inklużivi).

b Jinkludi individwi li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48; individwi li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja; pazjenti li waqfu għal raġunijiet ohrajn li ma kinux avveniment avvers (AE), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja u li fil-hin tat-twaqqif kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.

c Jinkludi pazjenti li waqfu minhabba AE jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn Jum 1 sal-intervall ta' żmien jekk dan irrizulta fl-ebda dejta viroloġika meta kienu fuq il-kura matul l-intervall ta' żmien speċifikat.

d Jinkludi pazjenti li waqfu għal raġunijiet ohrajn li ma kinux AE, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; eż., irtiraw il-kunsens, telf minhabba follow-up, eċċ.

#### *Pazjenti infettati b'HIV-1 b'soppressjoni virali*

Fi Studju GS-US-311-1089, l-effikaċja u s-sigurtà li wiehed jaqleb minn jew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate għal Descovy, filwaqt li tinzamm it-tielet medicina antiretrovirali, ġew evalwati fi studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b' mod *randomised*, double - blind, li sar fuq adulti b' soppressjoni virali, infettati bl-HIV-1 (n = 663). Il-pazjenti jridu jkunu soppressi b' mod stabbli (HIV-1 RNA < 50 kopja/mL) fuq il-kors tal-linja bażi tagħhom għal mill-inqas 6 xhur u kellhom HIV-1 mingħajr ebda mutazzjonijiet ta' rezistenza għal emtricitabine jew tenofovir alafenamide, qabel id-dhul fl-istudju. Il-pazjenti ntgħażlu b' mod *randomised* fi proporzjon ta' 1:1 biex jew jaqilbu għal Descovy (n = 333), jew jibqgħu fuq il-kors tagħhom fil-linja bażi li kien fih emtricitabine/tenofovir disoproxil

fumarate (n = 330). Il-pazjenti ġew stratifikati skont il-klassi tat-tielet mediċina fil-kors ta' qabel tal-kura tagħhom. Fil-linja bażi, 46% tal-pazjenti kienu qed jirċievu emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate flimkien ma' PI msahħah, u 54% tal-pazjenti kienu qed jirċievu emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate flimkien mat-tielet mediċina mhux imsahħa.

Ir-rizultati tal-kura ta' Studju GS-US-311-1089 wara 48 u 96 ġimġha huma pprezentati f'Tabella 6.

**Tabella 6: Rizultati viroloġiċi ta' Studju GS-US-311-1089 f'Ġimġhat 48<sup>a</sup> u 96<sup>b</sup>**

	Ġimġha 48		Ġimġha 96	
	Kors li fih Descovy (n = 333)	Kors li fih emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (n = 330)	Kors li fih Descovy (n = 333)	Kors li fih emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (n = 330)
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopja/mL</b>	94%	93%	89%	89%
Differenza fit-ttrattament	1.3% (95% CI: -2.5% sa 5.1%)		-0.5% (95% CI: -5.3% sa 4.4%)	
<b>HIV-1 RNA ≥ 50 kopja/mL<sup>c</sup></b>	< 1%	2%	2%	1%
<b>L-ebda dejta viroloġika fl-intervall ta' żmien ta' Ġimġha 48 jew 96</b>	5%	5%	9%	10%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minħabba AE jew mewt <sup>d</sup>	2%	1%	2%	2%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minħabba raġunijiet oħrajn u l-aħħar HIV-1 RNA < 50 kopja/mL disponibbli <sup>e</sup>	3%	5%	7%	9%
Dejta nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda fuq il-mediċina tal-istudju	< 1%	0	0	<1%
<b>Proporzjon (%) ta' pazjenti b'HIV-1 RNA ta' &lt; 50 kopja/mL skont il-kors ta' trattament fil-passat</b>				
PIs imsahħin	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Tielet mediċini oħrajn	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

PI = inibituri tal-protease

a L-intervall ta' żmien tal-Ġimġha 48 kien bejn Jum 294 u 377 (inklużiv).

b L-intervall ta' żmien tal-Ġimġha 96 kien bejn Jum 630 u 713 (inklużiv).

c Jinkludi individwi li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien ta' Ġimġha 48 jew Ġimġha 96; individwi li waqfu kmieni minħabba nuqqas jew telf ta' effikaċja; individwi li waqfu għal raġunijiet li m'humiex avveniment avvers (AE), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja u li meta waqfu kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.

d Jinkludi pazjenti li waqfu minħabba AE jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn Jum 1 sal-intervall ta' żmien jekk dan irriżulta fl-ebda dejta viroloġika meta kienu fuq it-ttrattament matul l-intervall ta' żmien speċifikat.

e Jinkludi individwi li waqfu għal raġunijiet li m'humiex AE, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; eż., irtiraw il-kunsens, nuqqas ta' follow-up, eċċ.



Fi Studju GS-US-311-1717, il-pazjenti li kellhom soppresjoni virali (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) fuq il-kors tagħhom li kien fih abacavir/lamivudine għal mill-inqas 6 xhur intgħażlu b'mod *randomised* fi proporzjon ta' 1:1 biex jew jaqilbu għal Descovy (N=280) filwaqt li tinżamm it-tielet sustanza tagħhom fil-linja bażi jew jibqgħu fuq il-kors tagħhom fil-linja bażi li kien fih abacavir/lamivudine (N=276).

Il-pazjenti ġew stratifikati skont il-klassi tat-tielet sustanza fil-kors ta' trattament preċedenti tagħhom. Fil-linja bażi, 30% tal-pazjenti kienu qed jirċievu abacavir/lamivudine flimkien ma' inibitur ta' protease msaħħa u 70% tal-pazjenti kienu qed jirċievu abacavir/lamivudine flimkien ma' tielet sustanza mhux imsahha. Ir-rati ta' suċċess viroloġiku f'Ġimgha 48 kienu: Kors li kien fih Descovy: 89.7% (227 minn 253 individwu); Kors li kien fih Abacavir/lamivudine: 92.7% (230 minn 248 individwu). F'Ġimgha 48, il-qlib għal kors li kien fih Descovy ma kienx inferjuri għal meta l-pazjenti baqgħu fuq kors fil-linja bażi li kien fih abacavir/lamivudine fiż-żamma ta' HIV-1 RNA < 50 kopja/mL.

#### *Pazjenti infettati bl-HIV-1 b'indeboliment renali ħafif sa moderat*

Fi Studju GS-US-292-0112, l-effikaċja u s-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ġew evalwati fi studju kliniku *open-label* li fih 242 pazjent infettati bl-HIV-1 b'indeboliment renali ħafif sa moderat (eGFR<sub>CG</sub>: 30-69 mL/min) inqalbu għal emtricitabine u tenofovir alafenamide (10 mg) mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa. Il-pazjenti ġew soppresi b'mod virali (HIV-1 RNA < 50 kopja/mL) għal mill-inqas 6 xhur qabel ma qalbu.

L-età medja kienet ta' 58 sena (medda: 24-82), bi 63 pazjent (26%) li kellhom ≥ 65 sena. Disa' u sebghin fil-mija kienu rġiel, 63% kienu Bojod, 18% kienu Suwed, u 14% kienu Asjatiċi. Tlettax fil-mija tal-pazjenti ġew identifikati bħala Ispaniċi/Latini. Fil-linja bażi, l-eGFR medjan kien ta' 56 mL/min, u 33% tal-pazjenti kellhom eGFR minn 30 sa 49 mL/min. L-għadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 664 ċelluli/mm<sup>3</sup> (medda: 126-1,813).

F'Ġimgha 144, 83.1% (197/237 pazjent) żammew HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL wara li qalbu għal emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa.

Fi Studju GS-US-292-1825, l-effikaċja u s-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa kienu evalwati fi studju kliniku, *open-label*, bi grupp wiehed li fih 55 adult infettati bl-HIV-1 b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (eGFR<sub>CG</sub> < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika għal mill-inqas 6 xhur qabel ma qalbu għal emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa. Il-pazjenti kienu soppresi b'mod viroloġiku (RNA ta' HIV-1 ta' < 50 kopja/mL) għal mill-inqas 6 xhur qabel ma qalbu.

L-età medja kienet ta' 48 sena (medda 23-64). Sitta u sebghin fil-mija kienu rġiel, 82% kienu Suwed u 18% kienu Bojod. Ħmistax fil-mija tal-pazjenti identifikaw bħala Ispaniċi/Latino. L-għadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 545 ċellula/mm<sup>3</sup> (medda 205-1473). F'Ġimgha 48, 81.8% (45/55 pazjent) żammew l-RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL wara li qalbu għal emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa. Ma kien hemm l-ebda bidla klinikament sinifikanti fit-testijiet tal-laboratorju tal-lipidi waqt is-sawm f'pazjenti li qalbu.

#### *Pazjenti koinfettati b'HIV u HBV*

Fi Studju *open-label* GS-US-292-1249, l-effikaċja u s-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF), kienu evalwati f'pazjenti adulti koinfettati b'HIV-1 u epatite B kronika. Disgħa u sittin mit-72 pazjent kienu fuq terapija antiretrovirali preċedenti li kienet tinkludi TDF. Fil-bidu tat-trattament b'E/C/F/TAF, it-72 pazjent kienu ilhom b'soppresjoni tal-HIV (RNA ta' HIV-1 ta' < 50 kopja/mL) għal mill-inqas 6 xhur bi jew mingħajr soppresjoni ta' DNA ta' HBV u kellhom funzjoni tal-fwied ikkumpensata. L-età medja kienet ta' 50 sena (firxa ta' 28-67), 92% tal-pazjenti kienu rġiel, 69% kienu Bojod, 18% kienu Suwed, u 10% kienu Asjatiċi. L-għadd medju ta' ċelluli

CD4+ fil-linja baži kien ta' 636 ċellula/mm<sup>3</sup> (firxa ta' 263-1498). Sitta u tmenin fil-mija tal-pazjenti (62/72) kellhom soppresjoni ta' HBV (DNA ta' HBV < 29 IU/mL) u 42% (30/72) kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja baži.

Mill-pazjenti li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja baži, 1/30 (3.3%) kisbu serokonverżjoni għal anti-HBe f' Ġimgħa 48. Mill-pazjenti li kienu pożittivi għal HBsAg fil-linja baži, 3/70 (4.3%) kisbu serokonverżjoni għal anti-HBs f' Ġimgħa 48.

F' Ġimgħa 48, 92% tal-pazjenti (66/72) żammew RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL wara li qalbu għal emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa. Il-bidla medja mil-linja baži fl-għadd ta' ċelluli CD4+ f' Ġimgħa 48 kienet ta' -2 ċelluli/mm<sup>3</sup>. Tnejn u disghin fil-mija (66/72 pazjent) kellhom DNA ta' HBV < 29 IU/mL bl-użu ta' analiżi ta' nieqsa = falliment f' Ġimgħa 48. Mit-62 pazjent b'soppresjoni ta' HBV fil-linja baži, 59 baqgħu soppressti u 3 kellhom *data* nieqsa. Mill-10 pazjenti li ma kellhomx soppresjoni ta' HBV fil-linja baži (DNA ta' HBV ≥ 29 IU/mL), 7 saru soppressti, 2 kellhom DNA ta' HBV li baqgħet tiġi osservata, u 1 kellu *data* nieqsa.

Hemm *data* klinika limitata dwar l-użu ta' E/C/F/TAF f' pazjenti koinfettati b' HIV/HBV li qatt ma ħadu trattament qabel.

#### *Tibdil fil-kejl tad-densità minerali tal-għadam*

Fi studji f' pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa ġew assoċjati ma' tnaqqis iżgħar fid-densità minerali tal-għadam (BMD - *bone mineral density*) meta mqabbla ma' E/C/F/TDF matul 144 ġimgħa ta' trattament kif imkejla permezz ta' analiżi *dual energy X ray absorptiometry* (DXA) tal-ġenbejn (bidla medja: -0.8% vs -3.4%, p < 0.001) u tas-sinsla lumbari (bidla medja: -0.9% vs -3.0%, p < 0.001). Fi studju separat, emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' darunavir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa ġew assoċjati wkoll ma' tnaqqis iżgħar fil-BMD (kif imkejla permezz ta' analiżi DXA tal-ġenbejn u tas-sinsla lumbari) matul 48 ġimgħa ta' trattament meta mqabbla ma' darunavir, cobicistat, emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate.

Fi studju f' pazjenti adulti b'soppresjoni virali, titjib fil-BMD ġie osservat matul 96 ġimgħa wara li l-pazjenti qalbu għal Descovy minn kors li kien fih TDF meta mqabbla ma' tibdil minimu f' dawk li żammew il-kors li kien fih TDF kif imkejjel mill-analiżi DXA tal-ġenbejn (bidla medja mil-linja baži ta' 1.9% vs -0.3%, p < 0.001) u tas-sinsla lumbari (bidla medja mil-linja baži ta' 2.2% vs -0.2%, p < 0.001).

Fi studju f' pazjenti adulti b'soppresjoni virali, BMD ma nbidlitx b' mod sinifikanti matul 48 ġimgħa wara qlib għal Descovy minn kors li kien fih abacavir/lamivudine meta mqabbel maż-żamma tal-kors li kien fih abacavir/lamivudine kif imkejla minn analiżi DXA tal-ġenbejn (bidla medja mil-linja baži ta' 0.3% vs 0.2%, p = 0.55) u tas-sinsla lumbari (bidla medja mil-linja baži ta' 0.1% vs < 0.1%, p = 0.78).

#### *Tibdil fil-kejl tal-funzjoni renali*

Fi studji f' pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa matul 144 ġimgħa ġew assoċjati ma' impatt iżgħar fuq il-parametri tas-sigurtà renali (kif imkejla wara 144 ġimgħa ta' trattament minn eGFR<sub>CG</sub> u l-proporzjon ta' proteina fl-awrina mal-kreatinina u wara 96 ġimgħa ta' trattament mill-proporzjon ta' albumina fl-awrina mal-kreatinina) meta mqabbla ma' E/C/F/TDF. Wara 144 ġimgħa ta' trattament, l-ebda individwu ma waqqaf E/C/F/TAF minhabba avveniment avvers fil-kliwi li żviluppa minhabba t-trattament meta mqabbel ma' 12-il individwu li waqqfu E/C/F/TDF (p < 0.001).

Fi studju separat f' pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' darunavir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa, ġew assoċjati ma' impatt iżgħar fuq il-parametri tas-sigurtà renali matul 48 ġimgħa ta' trattament meta mqabbla ma'

darunavir u cobicistat mogħtija ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Fi studju f'pazjenti adulti b'soppressjoni virali l-kejl ta' proteinurja tubulari kien simili f'pazjenti li qalbu għal kors li kien fih Descovy meta mqabbla ma' pazjenti li baqgħu fuq kors li kien fih abacavir/lamivudine fil-linja bażi. F'Ġimgħa 48, il-bidla perċentwali medjana fil-proporzjon ta' proteina li teħel ma' retinol għal kreatinina fl-awrina kienet ta' 4% fil-grupp ta' Descovy u 16% f'dawk li baqgħu fuq kors li kien fih abacavir/lamivudine; u fil-proporzjon ta' beta-2 mikroglobulina għal kreatinina fl-awrina kienet ta' 4% vs 5%.

### Popolazzjoni pedjatrika

Fi Studju GS-US-292-0106, l-effikaċja, is-sigurtà u l-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ġew evalwati fi studju kliniku *open-label* li fih 50 adolexxenti infettati bl-HIV-1, li qatt ma nġhataw trattament fil-passat, irċivew emtricitabine u tenofovir alafenamide (10 mg) mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa. Il-pazjenti kellhom età medja ta' 15-il sena (medda: 12-17-il sena), u 56% kienu nisa, 12% kienu Asjatiċi, u 88% kienu Suwed. Fil-linja bażi, il-medjan ta' HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta' 4.7 log<sub>10</sub> kopji/mL, il-medjan tal-għadd ta' ċelluli CD4+ kien ta' 456 ċellula/mm<sup>3</sup> (medda: 95-1,110), u l-medjan ta' CD4+% kien ta' 23% (medda: 7-45%). Globalment, 22% kellhom HIV-1 RNA fil-plażma fil-linja bażi ta' > 100,000 kopja/mL. Wara 48 ġimgħa, 92% (46/50) kisbu HIV-1 RNA < 50 kopja/mL, simili għal rati ta' rispons fl-istudji ta' adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma nġhataw trattament fil-passat. Iż-żieda medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgħa 48 kien ta' 224 ċellula/mm<sup>3</sup>. Ma ġiet osservata l-ebda reżistenza emergenti għal E/C/F/TAF sa Ġimgħa 48.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Descovy f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Emtricitabine jiġi assorbit malajr u b'mod estensiv wara l-għoti orali, b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jseħħu bejn siegħa u sagħtejn wara d-doża. Wara l-għoti orali ta' doži multipli ta' emtricitabine lil 20 individwu infettati bl-HIV-1, il-(medja ± SD) ta' konċentrazzjonijiet massimi ta' emtricitabine fil-plażma fl-istat fess ( $C_{max}$ ) kienu ta'  $1.8 \pm 0.7$  µg/mL u l-erja taħt il-kurva konċentrazzjoni-żmien tal-plażma fuq intervall ta' dożagġ ta' 24 siegħa (AUC) kienet ta'  $10.0 \pm 3.1$  µg•h/mL. Il-medja tal-konċentrazzjoni minima fil-plażma fl-istat fess 24 siegħa wara d-doża kienet daqs jew akbar mill-medja *in vitro* tal-valur IC<sub>90</sub> għall-attività kontra l-HIV-1.

L-esponiment sistemiku ta' emtricitabine ma ġiex affettwat meta emtricitabine nġhata mal-ikel.

Wara l-għoti tal-ikel f'individwi b'saħħithom, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ġew osservati madwar siegħa wara d-doża għal tenofovir alafenamide mogħti bħala F/TAF (25 mg) jew E/C/F/TAF (10 mg). Il-medja tas- $C_{max}$  u l-AUC<sub>last</sub>, (medja ± SD) f'kundizzjonijiet wara li wieħed ikun kiel, wara doża waħda ta' 25 mg ta' tenofovir alafenamide mogħti f'Descovy kienu ta'  $0.21 \pm 0.13$  µg/mL u  $0.25 \pm 0.11$  µg•h/mL, rispettivament. Il-medja tas- $C_{max}$  u l-AUC<sub>last</sub> wara doża waħda ta' 10 mg ta' tenofovir alafenamide mogħti f'E/C/F/TAF kienu  $0.21 \pm 0.10$  µg/mL u  $0.25 \pm 0.08$  µg•h/mL, rispettivament.

Meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem, l-għoti ta' tenofovir alafenamide ma' ikla b'ħafna xaham (~800 kcal, 50% xaham) irriżulta fi tnaqqis fis- $C_{max}$  (15-37%) ta' tenofovir alafenamide u zieda fl-AUC<sub>last</sub> (17-77%).

## Distribuzzjoni

It-twahħil *in vitro* ta' emtricitabine ma' proteini tal-plażma umana kienet ta' < 4% u indipendenti mill-koncentrazzjoni fil-medda ta' 0.02-200 µg/mL. F'koncentrazzjoni massima fil-plażma, il-medja tal-proporzjon tal-koncentrazzjoni tal-medicina fil-plażma mqabbla ma' dik fid-demm kienet ta' ~1.0 u l-medja tal-proporzjon tal-koncentrazzjoni fil-plażma mqabbla ma' dik fis-semen kienet ta' ~4.0.

It-twahħil *in vitro* ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma umana hu ta' < 0.7% u hu indipendenti mill-koncentrazzjoni fuq il-medda ta' 0.01-25 µg/mL. It-twahħil *ex vivo* ta' tenofovir alafenamide ma' proteini tal-plażma umana fil-kampjuni miġbura waqt l-istudji kliniċi kien ta' madwar 80%.

## Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* jindikaw li emtricitabine mhuwiex impeditur ta' enzimi CYP tal-bniedem. Wara l-ghoti ta' [<sup>14</sup>C]-emtricitabine, irkupru komplet tad-doża ta' emtricitabine inkiseb fl-awrina (~86%) u fl-ippurgar (~14%). Tlettax fil-mija tad-doża ġiet irkuprata fl-awrina bħala tliet metaboliti putattivi. Il-bijotrasformazzjoni ta' emtricitabine tinkludi l-ossidazzjoni tat-thiol *moiety* biex tiffurma 3'-sulphoxide diastereomers (~9% tad-doża) u l-konjugazzjoni ma' glucuronic acid biex tiffurma 2'-O-glucuronide (~4% tad-doża). L-ebda metaboliti oħrajn ma kienu identifikabli.

Il-metabolizmu hu passagġ maġġuri tal-eliminazzjoni għal tenofovir alafenamide fil-bnedmin, li jammonta għal > 80% ta' doża orali. Studji *in vitro* wrew li tenofovir alafenamide jiġi metabolizzat għal tenofovir (metabolit maġġuri) minn cathepsin A f'PBMCs (li jinkludu limfoċiti u ċelluli HIV oħrajn fil-mira) u makrofaġi; u minn carboxylesterase-1 fl-epatoċiti. *In vivo*, tenofovir alafenamide jiġi idrolizzat fiċ-ċelluli biex jiffurma tenofovir (metabolit maġġuri), li jiġi fosforilat għall-metabolit attiv tenofovir diphosphate. Fi studji kliniċi fuq il-bniedem, doża orali ta' 10 mg ta' tenofovir alafenamide (mogħti ma' emtricitabine u elvitegravir u cobicistat) irriżultat f'koncentrazzjonijiet ta' tenofovir diphosphate ta' > 4 darbiet oghla f'PBMCs u koncentrazzjonijiet > 90% iktar baxxi ta' tenofovir fil-plażma meta mqabbla ma' doża orali ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate) (mogħti ma' emtricitabine u elvitegravir u cobicistat).

*In vitro*, tenofovir alafenamide ma jiġix metabolizzat minn CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6. Tenofovir alafenamide jiġi metabolizzat minimament minn CYP3A4. Meta ngħata flimkien ma' CYP3A inducer probe moderat efavirenz, l-esponiment ta' tenofovir alafenamide ma ġiex affettwat b'mod sinifikanti. Wara l-ghoti ta' tenofovir alafenamide, ir-radjuattività [<sup>14</sup>C] fil-plażma uriet profil dipendenti fuq il-hin, b'tenofovir alafenamide bħala l-ispeċi l-aktar abbondanti fil-ftit sigħat inizjali, u uric acid fil-perjodu li kien fadal.

## Eliminazzjoni

Emtricitabine jiġi eliminat prinċipalment mill-kliwi bl-irkupru komplet tad-doża fl-awrina (madwar 86%) u fl-ippurgar (madwar 14%). Tlettax fil-mija tad-doża ta' emtricitabine ġiet irkuprata fl-awrina bħala tliet metaboliti. It-tneħħija sistemika ta' emtricitabine kienet fil-medja ta' 307 mL/min. Wara l-ghoti mill-ħalq, il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni ta' emtricitabine hija ta' madwar ta' 10 sigħat.

It-tneħħija mill-kliwi ta' tenofovir alafenamide intatt, hu passagġ minuri b'< 1% tad-doża li tiġi eliminata fl-awrina. Tenofovir alafenamide jiġi eliminat primarjament wara metabolizmu għal tenofovir. Tenofovir alafenamide u tenofovir għandhom *half-life* medjana fil-plażma ta' 0.51 u 32.37 sigħat, rispettivament. Tenofovir jiġi eliminat mill-kliwi, kemm permezz ta' filtrazzjoni glomerulari kif ukoll tnixxija tubulari attiva.

## Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

### *Età, sess, u l-etnicità*

L-ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament rilevanti minħabba l-età, sess jew etnicità ma ġew identifikati għal emtricitabine jew tenofovir alafenamide.

## Popolazzjoni pedjatrika

Espnimenti ta' emtricitabine, u tenofovir alafenamide (mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat) li nkisbu f'24 pazjent pedjatriku li kellhom minn 12 sa < 18-il sena li rċievew emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat fi Studju GS-US-292-0106, kienu simili għal esponenti li nkisbu f'adulti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat (Tabella 7).

**Tabella 7: Il-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide f'adolexxenti u adulti li qatt ma ngħataw antiretrovirali fil-passat**

	Adolexxenti			Adulti		
	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>b</sup>	TFV <sup>b</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>c</sup>	TFV <sup>c</sup>
<b>AUC<sub>tau</sub> (ng•h/mL)</b>	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)
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	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)
<b>C<sub>tau</sub> (ng/mL)</b>	102.4 (38.9) <sup>b</sup>	Mhux Applikabbli	10.0 (19.6)	95.2 (46.7)	Mhux Applikabbli	10.6 (28.5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate

FTC = emtricitabine; TAF = tenofovir alafenamide fumarate; TFV = tenofovir

Id-dejta hi pprezentata bhala medja (%CV).

a n = 24 adolexxenti (GS-US-292-0106); n = 19 adulti (GS-US-292-0102)

b n = 23 adolexxenti (GS-US-292-0106, analiżi PK tal-popolazzjoni)

c n = 539 (TAF) jew 841 (TFV) adulti (GS-US-292-0111 u GS-US-292-0104, analiżi PK tal-popolazzjoni)

### *Indeboliment renali*

L-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide, jew tenofovir ma ġew osservati bejn individwi b' saħħithom u f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' ≥ 15-il mL/min u < 30 mL/min) fi studju ta' Fażi 1 ta' tenofovir alafenamide. Fi studju separat ta' Fażi 1 b'emtricitabine waħdu, il-medja tal-esponent sistemiku ta' emtricitabine kienet oġħla f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' < 30 mL/min) (33.7 µg•h/mL) milli f'individwi b'funzjoni normali renali (11.8 µg•h/mL). Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ma ġietx stabbilita f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' ≥ 15-il mL/min u < 30 mL/min).

Espnimenti għal emtricitabine u tenofovir fi 12-il pazjent b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika li rċievew emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bhala pillola kkombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF) fl-Istudju GS-US-292-1825 kienu sinifikament oġħla milli f'pazjenti b'funzjoni renali normali. Ma kinux osservati differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika meta mqabbla ma' dawk b'funzjoni renali normali. Ma kienx hemm problemi ġodda ta' sigurtà f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika li kienu qed jirċievu emtricitabine u tenofovir alafenamide, flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bhala pillola kkombinata ta' doża fissa (ara sezzjoni 4.8).

M'hemm l-ebda data farmakokinetika dwar emtricitabine jew tenofovir alafenamide f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) mhux fuq emodijalisi kronika. Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ma ġietx stabbilita f'dawn il-pazjenti.

### *Indeboliment epatiku*

Il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine ma ġewx studjati f'individwi b'indeboliment epatiku; madankollu, emtricitabine ma jiġix metabolizzat b'mod sinifikanti mill-enzimi tal-fwied, u għalhekk l-impatt ta' indeboliment epatiku għandu jkun limitat.

Tibdil klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide jew tal-metabolit tiegħu tenofovir ma kienx osservat f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat. F'pazjenti b'indeboliment epatiku sever, il-konċentrazzjonijiet totali fil-plażma ta' tenofovir alafenamide u tenofovir huma aktar baxxi minn dawk osservati f'individwi b'funzjoni tal-fwied normali. Meta kkoreġuti għall-irbit mal-proteini, il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide mhux marbut (hieles) fil-plażma f'indeboliment epatiku sever u funzjoni tal-fwied normali huma simili.

### *Infezzjoni bil-virus tal-epatite B u/jew epatite Ċ ukoll*

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ma gietx evalwata b' mod shih f' pazjenti ko-infettati b' HBV u/jew HCV.

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Taghrif mhux kliniku dwar emtricitabine ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Emtricitabine wera riskju ta' kanċer baxx fil-ġrieden u l-firien.

Studji mhux kliniċi ta' tenofovir alafenamide fil-firien u l-klieb żvelaw l-għadam u l-kliwi bhala l-organi fil-mira primarji tat-tossiċità. It-tossiċità fl-għadam kienet osservata bhala tnaqqis tal-BMD fil-firien u l-klieb f'esponimenti ta' tenofovir mill-inqas erba' darbiet akbar minn dawk mistennija wara l-għoti ta' Descovy. Infiltrazzjoni minimali ta' istjoċiti kienet preżenti fl-għajnejn tal-klieb f'esponimenti ta' tenofovir alafenamide u tenofovir ta' madwar 4 u 17-il darba ikbar, rispettivament, minn dawn mistennija wara l-għoti ta' Descovy.

Tenofovir alafenamide ma kienx mutageniku jew klastogeniku f' assaġġi ta' ġenotossiċità konvenzjonali.

Minhabba li hemm esponiment aktar baxx ta' tenofovir fil-firien u l-ġrieden wara l-għoti ta' tenofovir alafenamide meta mqabbel ma' tenofovir disoproxil fumarate, studji dwar il-karċinoġeniċità u studju li sar fil-perjodi ta' qabel u wara t-twelid fuq il-firien, saru biss b' tenofovir disoproxil fumarate. Studji konvenzjonali ta' riskju ta' kanċer u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Studji dwar it-tossiċità fis-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effetti fuq it-tgħammir, fertilità, tqala jew fuq xi parametru tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil fumarate naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieħ fi studju dwar it-tossiċità li sar qabel u wara t-twelid f' dozi li kienu tossiċi għall-omm.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose  
Croscarmellose sodium  
Magnesium stearate

#### Kisja b'rita

Polyvinyl alcohol  
Titanium dioxide  
Macrogol 3350  
Talc  
Indigo carmine aluminium lake (E132)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) bi polypropylene continuous-thread, b'għatu li ma jinfethax mit-tfal, infurra b'rita tal-fojl tal-aluminju attivata b'induzzjoni li fih 30 pillola miksija b'rita. Kull flixxun fih desikkant tas-silica gel u kolja tal-polyester.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 60 (2 fliexken ta' 30) u 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
L-Irlanda

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 April 2016  
Data tal-aħħar tiġdid: 11 Frar 2021

### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**



## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
L-Irlanda

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U L-KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Descovy 200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita  
emtricitabine/tenofovir alafenamide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 10 mg ta' tenofovir alafenamide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksija b'rita

60 (2 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. **Żomm il-flixxkun magħluq sewwa.**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1099/001 30 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1099/002 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1099/005 60 (2 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Descovy 200 mg/10 mg [Pakkett ta' barra biss]

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC {numru}  
SN {numru}  
NN {numru}

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U L-KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Descovy 200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita  
emtricitabine/tenofovir alafenamide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksija b'rita

60 (2 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett originali sabieq tilqa' mill-umdità. **Żomm il-flixxun magħluq sewwa.**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1099/003 30 pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1099/004 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita  
EU/1/16/1099/006 60 (2 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Descovy 200 mg/25 mg [Pakkett ta' barra biss]

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC {numru}  
SN {numru}  
NN {numru}

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Descovy 200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita emtricitabine/tenofovir alafenamide

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Descovy u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Descovy
3. Kif għandek tiehu Descovy
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Descovy
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Descovy u għalxiex jintuża

Descovy fih żewġ sustanzi attivi:

- **emtricitabine**, medicina antiretrovirali of a type magħrufa bħala impeditur tan-nucleoside reverse transcriptase (NRTI – nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
- **tenofovir alafenamide**, medicina antiretrovirali ta' tip magħrufa bħala impeditur tan-nucleotide reverse transcriptase (NtRTI)

Descovy jimblokka l-azzjoni tal-enzima tar-reverse transcriptase, li hi essenzjali għall-virus biex jimmultiplika. Għalhekk, Descovy, inaqqas l-ammont ta' HIV fil-gisem tiegħek.

Descovy flimkien ma' medicini oħrajn hu għat-**trattament għal virus ta' l-immunodeficijenza umana 1 (HIV-1)** fl-adulti u adolexxenti li jkollhom 12-il sena u aktar, li jiżnu mill-inqas 35 kg.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Descovy

##### Tihux Descovy

- **Jekk inti allergiku għal emtricitabine, tenofovir alafenamide, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).**

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tibqa' taħt it-trattament tat-tabib tiegħek waqt li tkun qed tiehu Descovy.

Din il-medicina ma tfejjaqx l-infezzjoni ta' HIV. Waqt li tkun qed tiehu Descovy inti xorta wahda tista' tiżviluppa infezzjonijiet u mard ieħor marbut mal-infezzjoni tal-HIV.

##### Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Descovy:

- **Jekk għandek problemi fil-fwied jew kont tbatu minn mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite.** Pazjenti b'mard fil-fwied li jinkludu epatite kronika B jew Ċ, li huma ttrattati bl-antiretrovirali,

għandhom riskju oġġla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment jistgħu ikunu fatali. Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar kors ta' trattament għalik.

**Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B**, il-problemi tal-fwied jistgħu jaggravaw wara li tieqaf tieħu Descovy. Tiqafx tieħu Descovy mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek: ara sezzjoni 3, *Tiqafx tieħu Descovy*.

- It-tabib tiegħek jista' jagħzel li ma jagħtikx riċetta għal Descovy jekk il-virus tiegħek ikollu ċerta mutazzjoni ta' reżistenza, peress li Descovy jaf ma jkunx jista' jnaqqas l-ammont ta' HIV fil-ġisem tiegħek b'mod daqshekk effettiv.
- **Jekk kellek mard tal-kliewi jew jekk it-testijiet urew problemi fil-kliewi tiegħek.** It-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-demmm biex jimmonitorja kif jaħdmu l-kliewi tiegħek meta tibda u matul it-trattament b'Descovy.

### Waqt li tkun qed tieħu Descovy

Ġaladarba tibda tieħu Descovy oqġġod attent għal:

- **Sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni**
- **Uġiġħ jew ebusija fil-ġogi jew problemi fl-għadam**

→ **Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek immedatjament.** Għal aktar informazzjoni ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*.

Hemm possibbiltà li jista' jkollhom problemi fil-kliewi meta tieħu Descovy għal perjodu twil ta' żmien (ara *Twissijiet u prekawzjonijiet*).

### Tfal u adolexxenti

**Tagħtik din il-mediċina lil tfal** li jkollhom 11-il sena jew inqas, jew li jiżnu inqas minn 35 kg. L-użu ta' Descovy fit-tfal li jkollhom 11-il sena jew inqas għadu ma ġiex studjat.

### Mediċini oħra u Descovy

**Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.** Descovy jista' jinteraġixxi ma' mediċini oħrajn. B'riżultat ta' dan, l-ammonti ta' Descovy jew ta' mediċini oħrajn fid-demmm tiegħek jistgħu jinbidlu. Dan jista' jwaqqaf il-mediċini tiegħek milli jaħdmu kif suppost, jew jista' jaggrava kwalunkwe effetti sekondarji. F'xi każijiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jaġġusta d-doża tiegħek jew jiċċekkja l-livelli tad-demmm tiegħek.

### Mediċini użati fit-trattament ta' infezzjoni bl-epatite B:

M'għandekx tieħu Descovy ma' mediċini li fihom:

- **tenofovir alafenamide**
- **tenofovir disoproxil**
- **lamivudine**
- **adefovir dipivoxil**

→ **Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini.**

### Tipi oħrajn ta' mediċina:

Tkellem mat-tabib tiegħek jekk qed tieħu:

- **antibijotiċi**, li jintużaw għal trattament ta' infezzjonijiet batteriċi li jinkludu t-tuberkulozi, li fihom:
  - rifabutin, rifampicin, u rifapentine

- **medicini antivirali li jintużaw għal trattament tal-HIV:**
  - emtricitabine u tipranavir
- **medicini kontra l-konvulżjonijiet**, jintużaw biex jikkuraw l-epilessija, bħal:
  - carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital u phenytoin
- **medicini li ġejjin mill-hxejjex**, jintużaw biex jikkuraw id-depressjoni u l-ansjetà, li jkun fihom:
  - St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

→ **Ghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu dawn, jew xi medicina oħra.** Twaqqafx it-trattament tiegħek mingħajr ma tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

### Tqala u treddigh

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.
- Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk toħroġ tqila u staqsi dwar il-benefiċċji u r-riskji potenzjali tat-terapija antiretrovirali tiegħek għalik u għat-tarbija tiegħek.

Jekk hadt Descovy waqt it-tqala, it-tabib jista' jagħmillek testijiet regolari tad-demem u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommhom hadet NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien ikbar mir-riskju ta' l-effetti sekondarji.

**M'għandekx tredda' matul it-trattament bi Descovy.** Dan għaliex xi waħda mis-sustanzi attivi f'din il-medicina tgħaddi għal tas-sider.

It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

### Sewqan u thaddim ta' magni

Descovy jista' jikkawża sturdament. Jekk thossok stordut/a meta tiehu Descovy m'għandekx issuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

### Descovy fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

## 3. Kif għandek tiehu Descovy

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### Id-doża rakkomandata hija:

**Adulti:** pillola waħda kuljum, mal-ikel jew fuq stonku vojta.

**Adolexxenti li jkollhom 12-il sena u aktar, li jiżnu mill-inqas 35 kg:** pillola waħda kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta

Minħabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li ma tomghodx u ma tgħaffiġx il-pillola.

Jekk għandek diffikultà biex tibra' l-pillola shiħa, tista' taqsamha min-nofs. Hu ż-żewġ nofsijiet tal-pillola wiehed wara l-iehor biex tiehu d-doża shiħa. Taħzinx il-pillola maqsuma.

**Dejjem hu d-doża rakkomandata mit-tabib tiegħek.** Dan biex taċċerta ruħek li l-medicina tkun effettiva b'mod shiħ, u biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa rezistenza għat-trattament. Tibdilx id-doża jekk ma jgħidlekx it-tabib tiegħek biex tagħmel hekk.

**Jekk qiegħed fuq dijali, hu d-doża tiegħek ta' kuljum ta' Descovy wara li tkun tlestiet id-dijali.**

### **Jekk tiehu Descovy aktar milli support**

Jekk tiehu iktar mid-doża rakkomandata ta' Descovy, tista' tkun f'riskju oghla li jkollok effetti sekondarji ta' din il-medicina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza immedjatament għal parir. Żomm il-flixkun tal-pilloli miegħek halli tkun tista' turi dak li tkun hadt.

### **Jekk tinsa tiehu Descovy**

Huwa importanti li ma tinsa tiehu ebda doża ta' Descovy.

Jekk tinsa tiehu doża:

- **Jekk tinnotta fi żmien 18-il siegħa** mill-hin li fih normalment tiehu Descovy, trid tiehu l-pillola malajr kemm jista' jkun. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek tiehu bħas-soltu.
- **Jekk tinnotta wara 18-il siegħa jew aktar** wara l-hin li fih normalment tiehu Descovy, allura tihux id-doża li tkun insejt tiehu. Stenna u hu d-doża li jkun jmiss, fil-hin li s-soltu teħodha.

**Jekk tirremetti inqas minn siegħa wara li tkun hadt Descovy, hu pillola oħra.**

### **Tiqafx tiehu Descovy**

**Tiqafx tiehu Descovy mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek.** Li tieqaf tiehu Descovy jista' jaffettwa serjament kemm trattamenti futuri jahdmu tajjeb. Jekk Descovy jitwaqqaf għal kwalunkwe raġuni, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tibda tiehu l-pilloli Descovy mill-ġdid.

**Meta l-provvista tal-pilloli Descovy tiegħek tibda tonqos,** ikseb aktar pilloli mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dan hu importanti ħafna għax l-ammont ta' virus jista' jibda jiżdied jekk il-medicina titwaqqaf imqar għal ftit granet. Imbagħad isir aktar diffiċli biex tittratta l-marda.

**Jekk għandek kemm infezzjoni tal-HIV kif ukoll epatite B,** hu importanti ħafna li ma tiqafx tiehu Descovy mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek qabel. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demem għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avvanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament jista' jwassal li l-epatite tmur għall-aġħar, li jista' jkun ta' periklu għall-hajja.

→ **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament** dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li normalment inti tassoċja mal-epatite B.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

### **Effetti sekondarji serji possibbli: għid lil tabib immedjatament**

- **Kwalunkwe sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'xi pazjenti b'infezzjoni avvanzata tal-HIV (AIDS) u li kellhom infezzjonijiet opportunistiċi fil-passat (infezzjonijiet li jseħħu f'nies b'sistema immuni dgħajfa), sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet fil-passat jistgħu jseħħu dritt wara li tinbeda t-trattament antiretrovirali. Hu maħsub li dawn is-

sintomi jseħħu minħabba titjib fir-rispons tas-sistema immuni tal-ġisem, li tippermetti lil ġisem biex jiġġieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr l-ebda sintomi ovvjji.

- **Disturbi awtoimmuni** (is-sistema immuni tattakka tessuti tal-ġisem b'saħħtu), jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għall-infezzjoni tal-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-trattament. Oqgħod attent/a għal kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal:
  - dgħufija fil-muskoli
  - dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq sat-tronk tal-ġisem
  - palpitazzjonijiet, roġħda jew iperattività

→ **Jekk tinnota l-effetti sekondarji deskritti hawn fuq, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

### **Effetti sekondarji komuni ħafna**

(jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- tħossok imdardar (*nawseja*)

### **Effetti sekondarji komuni**

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- ħolm anormali
- uġiġħ ta' ras
- sturdament
- dijarea
- rimettar
- uġiġħ fl-istonku
- gass
- raxx
- għeja

### **Effetti sekondarji mhux komuni**

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- għadd baxx ta' ċelluli tad-demem ħomor (*anemija*)
- problemi bid-diġestjoni li jwasslu għal skonfort wara l-ikel (*dispepsja*)
- nefha tal-wieċċ, xufftejn, ilsien jew griżmejn (*angjoedema*)
- ħakk
- ħorriqija (*urtikarja*)
- uġiġħ fil-ġogi (*artralġja*)

→ **Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jsir serju, għid lit-tabib tiegħek.**

### **Effetti sekondarji oħrajn li jistgħu jiġi osservati matul it-trattament kontra l-HIV**

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji li ġejjin mhijiex magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

- **Problemi fl-għadam.** Xi pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini antiretrovirali kombinati bħal Descovy jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam li tissejjaħ *osteonekrozi* (mewt ta' tessuti tal-għadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demem lill-għadma). Li tiegħu dan it-tip ta' mediċina għal żmien twil, li tiegħu l-kortikosteroidi, tixrob l-alkoħol, li jkollok sistema immuni dgħajfa ħafna, u li jkollok piż żejjed, jistgħu jkunu xi uħud mill-ħafna fatturi ta' riskju li tiżviluppa din il-marda. Is-sinjali ta' osteonekrosi huma:
  - ebusija fil-ġogi
  - uġiġħ fil-ġogi (speċjalment tal-ġenbejn, l-irkopptejn u tal-ispallejn)
  - diffikultà biex tiċċaqlaq

→ **Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek.**

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem.

Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demmi xi kultant minħabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V.

Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## **5. Kif taħzen Descovy**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxun wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Descovy**

**Is-sustanzi attivi huma** emtricitabine u tenofovir alafenamide. Kull pillola miksija b'rita ta' Descovy fiha 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate, ekwivalenti għal 10 mg ta' tenofovir alafenamide.

### **Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma**

#### *Qalba tal-pillola:*

Microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate.

#### *Kisja tar-rita:*

Polyvinyl alcohol, titanium dioxide, macrogol 3350, talc, iron oxide black (E172).

### **Kif jidher Descovy u l-kontenut tal-pakkett**

Descovy pilloli miksija b'rita huma griżi, b'forma rettangolari, b'"GSI" imnaqqxa fuq naħa waħda u n-numru "210" fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

Descovy jiġi fi fliexken ta' 30 pillola (b'dessikant li jkun fih ġel tas-silica li jrid jinżamm għal-flixxun biex jgħin halli jipproteġi l-pilloli tiegħek). Il-ġel dessikant tas-silika jinsab f'qartas jew kontenitur separati u m'għandux jinbela'.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 60 (2 fliexken ta' 30) u 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
L-Irlanda

**Manifattur:**

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**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

**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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' .**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Descovy 200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita emtricitabine/tenofovir alafenamide

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Descovy u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Descovy
3. Kif għandek tiehu Descovy
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Descovy
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Descovy u għalxiex jintuża

Descovy fih żewġ sustanzi attivi:

- **emtricitabine**, medicina antiretrovirali of a type magħrufa bħala impeditur tan-nucleoside reverse transcriptase (NRTI – nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
- **tenofovir alafenamide**, medicina antiretrovirali ta' tip magħrufa bħala impeditur tan-nucleotide reverse transcriptase (NtRTI)

Descovy jimblokka l-azzjoni tal-enzima tar-reverse transcriptase, li hi essenzjali għall-virus biex jimmultiplika. Għalhekk, Descovy, inaqqas l-ammont ta' HIV fil-gisem tiegħek.

Descovy flimkien ma' medicini oħrajn hu għat-**trattament għal virus ta' l-immunodeficienza umana 1 (HIV-1)** fl-adulti u adolexxenti li jkollhom 12-il sena u aktar, li jiżnu mill-inqas 35 kg.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Descovy

##### Tihux Descovy

- **Jekk inti allergiku għal emtricitabine, tenofovir alafenamide, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).**

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tibqa' taħt it-trattament tat-tabib tiegħek waqt li tkun qed tiehu Descovy.

Din il-medicina ma tfejjaqx l-infezzjoni ta' HIV. Waqt li tkun qed tiehu Descovy inti xorta wahda tista' tiżviluppa infezzjonijiet u mard ieħor marbut mal-infezzjoni tal-HIV.

##### Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Descovy:

- **Jekk għandek problemi fil-fwied jew kont tbatu minn mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite.** Pazjenti b'mard fil-fwied li jinkludu epatite kronika B jew Ċ, li huma ttrattati bl-antiretrovirali,

għandhom riskju oġġla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment jistgħu ikunu fatali. Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar kors ta' trattament għalik.

**Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B**, il-problemi tal-fwied jistgħu jaggravaw wara li tieqaf tiehu Descovy. Tiqafx tiehu Descovy mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek: ara sezzjoni 3, *Tiqafx tiehu Descovy*.

- It-tabib tiegħek jista' jagħzel li ma jagħtikx riċetta għal Descovy jekk il-virus tiegħek ikollu ċerta mutazzjoni ta' reżistenza, peress li Descovy jaf ma jkunx jista' jnaqqas l-ammont ta' HIV fil-ġisem tiegħek b'mod daqshekk effettiv.
- **Jekk kellek mard tal-kliewi jew jekk it-testijiet urew problemi fil-kliewi tiegħek.** It-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-demmm biex jimmonitorja kif jaħdmu l-kliewi tiegħek meta tibda u matul it-trattament b'Descovy.

### Waqt li tkun qed tiehu Descovy

Ġaladarba tibda tiehu Descovy oqgħod attent għal:

- **Sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni**
- **Uġiġħ jew ebusija fil-ġogi jew problemi fl-għadam**

→ **Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek immedatjament.** Għal aktar informazzjoni ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*.

Hemm possibbiltà li jista' jkolllok problemi fil-kliewi meta tiehu Descovy għal perjodu twil ta' żmien (ara *Twissijiet u prekawzjonijiet*).

### Tfal u adolexxenti

**Tagħtik din il-mediċina lil tfal** li jkollhom 11-il sena jew inqas, jew li jiżnu inqas minn 35 kg. L-użu ta' Descovy fit-tfal li jkollhom 11-il sena jew inqas għadu ma ġiex studjat.

### Mediċini oħra u Descovy

**Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.** Descovy jista' jinteraġixxi ma' mediċini oħrajn. B'riżultat ta' dan, l-ammonti ta' Descovy jew ta' mediċini oħrajn fid-demmm tiegħek jistgħu jinbidlu. Dan jista' jwaqqaf il-mediċini tiegħek milli jaħdmu kif suppost, jew jista' jaggrava kwalunkwe effetti sekondarji. F'xi każijiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jaġġusta d-doża tiegħek jew jiċċekkja l-livelli tad-demmm tiegħek.

### Mediċini użati fit-trattament ta' infezzjoni bl-epatite B:

M'għandekx tiehu Descovy ma' mediċini li fihom:

- **tenofovir alafenamide**
- **tenofovir disoproxil**
- **lamivudine**
- **adefovir dipivoxil**

→ **Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini.**

### Tipi oħrajn ta' mediċina:

Tkellem mat-tabib tiegħek jekk qed tiehu:

- **antibijotiċi**, li jintużaw għal trattament ta' infezzjonijiet batteriċi li jinkludu t-tuberkulozi, li fihom:
  - rifabutin, rifampicin, u rifapentine

- **medicini antivirali li jintużaw għal trattament tal-HIV:**
  - emtricitabine u tipranavir
- **medicini kontra l-konvulżjonijiet**, jintużaw biex jikkuraw l-epilessija, bħal:
  - carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital u phenytoin
- **medicini li ġejjin mill-hxejjex**, jintużaw biex jikkuraw id-depressjoni u l-ansjetà, li jkun fihom:
  - St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

→ **Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu dawn, jew xi medicina oħra.** Twaqqafx it-trattament tiegħek mingħajr ma tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

### Tqala u treddigh

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk toħroġ tqila u staqsi dwar il-benefiċċji u r-riskji potenzjali tat-terapija antiretrovirali tiegħek għalik u għat-tarbija tiegħek.

Jekk hadt Descovy waqt it-tqala, it-tabib jista' jagħmillek testijiet regolari tad-demem u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommhom hadet NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien ikbar mir-riskju ta' l-effetti sekondarji.

**M'għandekx tredda' matul it-trattament bi Descovy.** Dan għaliex xi waħda mis-sustanzi attivi f'din il-medicina tgħaddi għal tas-sider.

It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

### Sewqan u thaddim ta' magni

Descovy jista' jikkawża sturdament. Jekk thossok stordut/a meta tiehu Descovy m'għandekx issuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

### Descovy fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

## 3. Kif għandek tiehu Descovy

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### Id-doża rakkomandata hija:

**Adulti:** pillola waħda kuljum, mal-ikel jew fuq stonku vojta.

**Adolexxenti li jkollhom 12-il sena u aktar, li jiżnu mill-inqas 35 kg:** pillola waħda kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta

Minhabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li ma tomghodx u ma tgħaffiġx il-pillola.

Jekk għandek diffikultà biex tibra' l-pillola shiħa, tista' taqsamha min-nofs. Hu ż-żewġ nofsijiet tal-pillola wiehed wara l-iehor biex tiehu d-doża shiħa. Taħzinx il-pillola maqsuma.

**Dejjem hu d-doża rakkomandata mit-tabib tiegħek.** Dan biex taċċerta ruħek li l-medicina tkun effettiva b'mod shiħ, u biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa rezistenza għat-trattament. Tibdilx id-doża jekk ma jgħidlekx it-tabib tiegħek biex tagħmel hekk.

**Jekk qiegħed fuq dijali, hu d-doża tiegħek ta' kuljum ta' Descovy wara li tkun tlestiet id-dijali.**

### **Jekk tieħu Descovy aktar milli suppost**

Jekk tieħu iktar mid-doża rakkomandata ta' Descovy, tista' tkun f'riskju oġġla li jkollok effetti sekondarji ta' din il-mediċina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza immedjatament għal parir. Żomm il-flixxkun tal-pilloli miegħek halli tkun tista' turi dak li tkun haadt.

### **Jekk tinsa tieħu Descovy**

Huwa importanti li ma tinsa tieħu ebda doża ta' Descovy.

Jekk tinsa tieħu doża:

- **Jekk tinnotta fi żmien 18-il siegħa** mill-hin li fih normalment tieħu Descovy, trid tieħu l-pillola malajr kemm jista' jkun. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek tieħu bħas-soltu.
- **Jekk tinnotta wara 18-il siegħa jew aktar** wara l-hin li fih normalment tieħu Descovy, allura tiħux id-doża li tkun insejt tieħu. Stenna u hu d-doża li jkun jmiss, fil-hin li s-soltu teħodha.

**Jekk tirremetti inqas minn siegħa wara li tkun haadt Descovy, hu pillola oħra.**

### **Tiqafx tieħu Descovy**

**Tiqafx tieħu Descovy mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek.** Li tieqaf tieħu Descovy jista' jaffettwa serjament kemm trattamenti futuri jaħdmu tajjeb. Jekk Descovy jitwaqqaf għal kwalunkwe raġuni, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tibda tieħu l-pilloli Descovy mill-ġdid.

**Meta l-provvista tal-pilloli Descovy tiegħek tibda tonqos,** ikseb aktar pilloli mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dan hu importanti ħafna għax l-ammont ta' virus jista' jibda jiżdied jekk il-mediċina titwaqqaf imqar għal ftit granet. Imbagħad isir aktar diffiċli biex tittratta l-marda.

**Jekk għandek kemm infezzjoni tal-HIV kif ukoll epatite B,** hu importanti ħafna li ma tiqafx tieħu Descovy mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek qabel. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demem għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament jista' jwassal li l-epatite tmur għall-aġġar, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.

→ **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament** dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li normalment inti tassoċja mal-epatite B.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

### **Effetti sekondarji serji possibbli: għid lil tabib immedjatament**

- **Kwalunkwe sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) u li kellhom infezzjonijiet opportunistiċi fil-passat (infezzjonijiet li jseħħu f'nies b'sistema immuni dgħajfa), sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet fil-passat jistgħu jseħħu dritt wara li tinbeda t-trattament antiretrovirali. Hu maħsub li dawn is-

sintomi jseħħu minħabba titjib fir-rispons tas-sistema immuni tal-ġisem, li tippermetti lil ġisem biex jiġġieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr l-ebda sintomi ovvji.

- **Disturbi awtoimmuni** (is-sistema immuni tattakka tessuti tal-ġisem b'saħħtu), jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għall-infezzjoni tal-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-trattament. Oqgħod attent/a għal kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal:
  - dgħufija fil-muskoli
  - dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq sat-tronk tal-ġisem
  - palpitazzjonijiet, roġħda jew iperattività

→ **Jekk tinnota l-effetti sekondarji deskritti hawn fuq, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

### **Effetti sekondarji komuni ħafna**

(jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- tħossok imdardar (*nawseja*)

### **Effetti sekondarji komuni**

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- ħolm anormali
- uġiġħ ta' ras
- sturdament
- dijarea
- rimettar
- uġiġħ fl-istonku
- gass
- raxx
- għeja

### **Effetti sekondarji mhux komuni**

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- għadd baxx ta' ċelluli tad-demem ħomor (*anemija*)
- problemi bid-digestjoni li jwasslu għal skonfort wara l-ikel (*dispepsja*)
- nefha tal-wieċ, xufftejn, ilsien jew griżmejn (*angjoedema*)
- ħakk
- ħorriqija (*urtikarja*)
- uġiġħ fil-ġogi (*artralġja*)

→ **Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jsir serju, għid lit-tabib tiegħek.**

### **Effetti sekondarji oħrajn li jistgħu jiġi osservati matul it-trattament kontra l-HIV**

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji li ġejjin mhijiex magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

- **Problemi fl-għadam.** Xi pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini antiretrovirali kombinati bħal Descovy jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam li tissejjaħ *osteonekrozi* (mewt ta' tessuti tal-għadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demem lill-għadma). Li tiegħu dan it-tip ta' mediċina għal żmien twil, li tiegħu l-kortikosteroidi, tixrob l-alkoħol, li jkollok sistema immuni dgħajfa ħafna, u li jkollok piż żejjed, jistgħu jkunu xi uħud mill-ħafna fatturi ta' riskju li tiżviluppa din il-marda. Is-sinjali ta' osteonekrosi huma:
  - ebusija fil-ġogi
  - uġiġħ fil-ġogi (speċjalment tal-ġenbejn, l-irkopptejn u tal-ispallejn)
  - diffikultà biex tiċċaqlaq

→ **Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek.**

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem.

Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demmi xi kultant minħabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**.

Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## **5. Kif taħžen Descovy**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxkun wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Descovy**

**Is-sustanzi attivi huma** emtricitabine u tenofovir alafenamide. Kull pillola miksija b'rita ta' Descovy fiha 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate, ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

### **Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma**

#### *Qalba tal-pillola:*

Microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate.

#### *Kisja tar-rita:*

Polyvinyl alcohol, titanium dioxide, macrogol 3350, talc, indigo carmine aluminium lake (E132).

### **Kif jidher Descovy u l-kontenut tal-pakkett**

Descovy pilloli miksija b'rita huma blu, b'forma rettangolari, b'"GSI" imnaqqxa fuq naħa waħda u n-numru "225" fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

Descovy jiġi fi fliexken ta' 30 pillola (b'dessikant li jkun fih ġel tas-silica li jrid jinżamm għal-flixxkun biex jgħin halli jipproteġi l-pilloli tiegħek). Il-ġel dessikant tas-silika jinsab f'qartas jew kontenitur separat u m'għandux jinbela'.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom flixxkun wiehed ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 60 (2 fliexken ta' 30) u 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
L-Irlanda

**Manifattur:**

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**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

**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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' .**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.