

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Descovy 200 mg/10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 10 mg tenofovir-alafenamidu.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Sivá, filmom obalená tableta obdĺžnikového tvaru s rozmermi 12,5 mm x 6,4 mm, ktorá má na jednej strane vtlačené slovo „GSI“ a na druhej strane „210“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Descovy je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg), ktorí sú infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) (pozri časti 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu musí začať lekár so skúsenosťami s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší, s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg
Descovy sa má podávať podľa pokynov v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Dávka Descovy podľa tretej látky v liečebnom režime HIV

| Dávka Descovy | Tretia látka v liečebnom režime HIV (pozri časť 4.5) |
|-----------------------------------|---|
| Descovy 200/10 mg jedenkrát denne | atazanavir s ritonavírom alebo kobicistátom darunavir s ritonavírom alebo kobicistátom ¹ lopinavir s ritonavírom |
| Descovy 200/25 mg jedenkrát denne | dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapín, rilpivirín, raltegravir |

¹ Descovy 200/10 mg v kombinácii s darunavírom 800 mg a kobicistátom 150 mg, podávané ako kombinovaná tableta s pevnou dávkou, sa študoval u predtým neliečených pacientov, pozri časť 5.1.

Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Descovy do 18 hodín od zvyčajného času užívania, má ju užiť čo najskôr a ďalej pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme. Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Descovy o viac ako 18 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme.

Ak pacient vracia do 1 hodiny od užitia Descovy, má užiť ďalšiu tabletu.

Starší pacienti

U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Descovy (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U dospelých ani dospievajúcich (vo veku najmenej 12 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg) s odhadovaným klírensom kreatinínu (CrCl) ≥ 30 ml/min sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Descovy. U pacientov, u ktorých odhadovaný CrCl počas liečby klesne pod 30 ml/min, sa má liečba liekom Descovy prerušiť (pozri časť 5.2).

U dospelých pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný CrCl < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Descovy. Liečbe liekom Descovy sa má u týchto pacientov vo všeobecnosti vyhýbať, možno ju však použiť, ak potenciálne prínosy prevyšujú potenciálne riziká (pozri časti 4.4 a 5.2). V dňoch hemodialýzy sa má Descovy podávať po dokončení hemodialyzačnej liečby.

Liečbe liekom Descovy sa má vyhýbať u pacientov s odhadovaným CrCl ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min, alebo < 15 ml/min u týchto pacientov, ktorí nie sú na dlhodobej hemodialýze, pretože bezpečnosť Descovy nebola v týchto populáciách stanovená.

K dispozícii nie sú žiadne údaje, na základe ktorých by bolo možné odporučiť dávku u detí vo veku do 18 rokov s koncovým štádiom ochorenia obličiek.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Descovy.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Descovy u detí vo veku do 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou < 35 kg neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Descovy sa má užívať perorálne, jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Filmom obalená tableta sa nemá rozhrýzť, rozdrviť ani rozdeliť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Pacienti súbežne infikovaní HIV a vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C liečených antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných nežiaducich účinkov na pečeň.

Bezpečnosť a účinnosť Descovy u pacientov súbežne infikovaných HIV-1 a vírusom hepatitídy C (HCV) neboli stanovené.

Tenofovir-alafenamid je aktívny voči vírusu hepatitídy B (HBV). Ukončenie liečby Descovy u pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV sa môže spájať so závažnými akútnymi exacerbáciami hepatitídy. Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV, u ktorých sa ukončí liečba Descovy, sa majú

dôkladne sledovať na základe klinických a laboratórných vyšetrení najmenej niekoľko mesiacov po ukončení liečby.

Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Descovy u pacientov s významnými ochoreniami pečene neboli stanovené (pozri časti 4.2 a 5.2).

U pacientov s existujúcou pečevnou dysfunkciou vrátane chronickej aktívnej hepatitídy je počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) zvýšená frekvencia abnormalít funkcie pečene a majú byť sledovaní podľa štandardného postupu. Ak sa u takýchto pacientov preukáže zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zväžiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Medzi relevantné príklady patria cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba.

V prípade imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), hlásený čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto účinky sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Pacienti s HIV-1 vykazujúcim mutáciou

Descovy sa nemá podávať pacientom s HIV-1 vykazujúcim mutáciu K65R, ktorí boli predtým liečení antiretrovírusovými liekmi (pozri časť 5.1).

Terapia trojkombináciou nukleozidov

Pri kombinácii tenofovir-dizoproxil s lamivudínom a abakavirom, ako aj s lamivudínom a didanozínom v režime jedenkrát denne bola hlásená vysoká miera virologického zlyhania a výskytu rezistencie v skorej fáze liečby. Preto je možné, že sa budú pozorovať rovnaké problémy pri podávaní Descovy s tretím nukleozidovým analógom.

Oportúnne infekcie

U pacientov, ktorí dostávajú Descovy alebo inú antiretrovirovú terapiu, sa môžu naďalej rozvíjať oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcií, a preto musia zostať pod dôkladným klinickým dohľadom lekára, skúseným v liečbe pacientov s HIV pridruženými chorobami.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Nefrotoxicita

Nie je možné vylúčiť potenciálne riziko nefrotoxicity vyplývajúce z chronickej expozície nízkym hladinám tenofoviru ako dôsledok podávania tenofovir-alafenamidu (pozri časť 5.3).

Pacienti s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze

Liečbe liekom Descovy sa má vo všeobecnosti vyhýbať u dospelých s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhľadovaný CrCl < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze, možno ju však použiť, ak potenciálne prínosy prevyšujú potenciálne riziká (pozri časť 4.2). V štúdií s emtricitabínom + tenofovir-alafenamidom v kombinácii s elvitegravirom + kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (E/C/F/TAF) u dospelých s infekciou HIV-1 s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhľadovaný CrCl < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze sa udržala účinnosť počas 48 týždňov, expozícia emtricitabínu však bola významne vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Aj keď neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky, dôsledky zvýšenej expozície emtricitabínu ostávajú nejasné (pozri časti 4.8 a 5.2).

Súbežné podávanie iných liekov

Descovy sa neodporúča podávať súbežne s niektorými antikonvulzívmi (napr. karbamazepínom, oxkarbazepínom, fenobarbitálom a fenytoínom), antimykobakteriálnymi liekmi (napr. rifampicínom, rifabutínom, rifapentínom), ľubovníkom bodkovaným a inhibítormi HIV proteázy (PI) inými než je atazanavir, lopinavir a darunavir (pozri časť 4.5).

Descovy sa nesmie podávať súbežne s liekmi obsahujúcimi tenofovir-alafenamid, tenofovir-dizoproxil, emtricitabín, lamivudín ani adefovir-dipivoxil.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Descovy sa nesmie podávať súbežne s liekmi obsahujúcimi tenofovir-afafenamid, tenofovir-dizoproxil, emtricitabín, lamivudín ani adefovir-dipivoxil.

Emtricitabín

In vitro a klinické farmakokinetické štúdie liekových interakcií ukázali, že pravdepodobnosť interakcií emtricitabínu s inými liekmi sprostredkovaných CYP je nízka. Súbežné podávanie emtricitabínu s liekmi, ktoré sa vylučujú aktívnou tubulárnou sekréciou, môže zvyšovať koncentrácie emtricitabínu, a/alebo súbežne podávaného lieku. Lieky, ktoré znižujú renálnu funkciu, môžu zvyšovať koncentrácie emtricitabínu.

Tenofovir-afafenamid

Tenofovir-afafenamid sa transportuje prostredníctvom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Lieky, ktoré silne ovplyvňujú aktivitu P-gp a BCRP, môžu spôsobiť zmeny absorpcie tenofovir-afafenamidu. V prípade liekov, ktoré indukujú aktivitu P-gp (napr. rifampicín, rifabutín, karbamazepín, fenobarbitál), sa očakáva zníženie absorpcie tenofovir-afafenamidu, následkom čoho je zníženie plazmatických koncentrácií tenofovir-afafenamidu, ktoré môže viesť k strate terapeutického účinku Descovy a k vzniku rezistencie. Pri súbežnom podávaní Descovy s inými liekmi, ktoré inhibujú P-gp a aktivitu BCRP (napr. kobicistát, ritonavir, ciklosporín), sa očakáva zvýšenie absorpcie a plazmatickej koncentrácie tenofovir-afafenamidu. Na základe údajov zo štúdie *in vitro* sa pri súbežnom podávaní tenofovir-afafenamidu a inhibítorov xantínoxidázy (napr. febuxostatu) neočakáva zvýšenie systémovej expozície tenofoviru *in vivo*.

Tenofovir-afafenamid nie je inhibítorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 *in vitro*. Nie je ani inhibítorom ani induktorom CYP3A *in vivo*. Tenofovir-afafenamid je substrátom OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro*. Distribúciu tenofovir-afafenamidu v tele môže ovplyvniť aktivita OATP1B1 a OATP1B3.

Iné interakcie

Tenofovir-afafenamid nie je inhibítorom ľudskej uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy (UGT) 1A1 *in vitro*. Nie je známe, či je tenofovir-afafenamid inhibítorom iných UGT enzýmov. Emtricitabín neinhiboval glukuronidačnú reakciu nešpecifického substrátu UGT *in vitro*.

Interakcie medzi zložkami Descovy a možnými, súbežne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 2 (nárast je označený ako „↑“, pokles ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“). Opísané interakcie sa zakladajú na štúdiách vykonaných s Descovy alebo jednotlivými zložkami Descovy a/alebo s ich kombináciou, alebo sú potenciálnymi liekovými interakciami, ktoré sa môžu vyskytnúť s Descovy.

Tabuľka 2: Interakcie medzi jednotlivými zložkami Descovy a inými liekmi

| Liek podľa terapeutick ¹ oblasti | Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min} ² | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Descovy |
|--|---|---|
| ANTIINFECTÍVA | | |
| Antimykotiká | | |
| ketokonazol itakonazol | Interakcia so žiadnou zložkou Descovy sa neskúmala. Očakáva sa, že súbežné podávanie ketokonazolu alebo itakonazolu, ktoré sú silnými inhibítormi P-gp, zvýši plazmatické koncentrácie tenofovir-afafenamidu. | Odporúčaná dávka Descovy je 200/10 mg jedenkrát denne. |

| Liek podľa terapeutickej oblasti ¹ | Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min} ² | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Descovy |
|---|--|--|
| flukonazol isavukonazol | Interakcia so žiadnou zložkou Descovy sa neskúmala. Súbežné podávanie flukonazolu alebo isavukonazolu môže zvýšiť plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu. | Dávka Descovy sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |
| Antimykobakteriálne lieky | | |
| rifabutín rifampicín rifapentín | Interakcia so žiadnou zložkou Descovy sa neskúmala. Súbežné podávanie rifampicínu, rifabutínu a rifapentínu ktoré sú induktormi P-gp, môže znížiť plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu následkom čoho môže byť strata terapeutického účinku a vznik rezistencie. | Súbežné podávanie Descovy a rifabutínu, rifampicínu alebo rifapentínu sa neodporúča. |
| Lieky proti vírusu hepatitídy C | | |
| ledipasvir (90 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne), emtricitabín (200 mg jedenkrát denne)/tenofovir-alafenamid (10 mg jedenkrát denne) ³ | Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C _{max} : ↑ 65 % C _{min} : ↑ 93 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 29 % GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↑ 48 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66 % Emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | Nie je potrebná žiadna úprava dávky ledipasviru alebo sofosbuviru. Dávka Descovy sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |

| Liek podľa terapeutickej oblasti ¹ | Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min} ² | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Descovy |
|---|---|--|
| ledipasvir (90 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne), emtricitabín (200 mg jedenkrát denne)/tenofovir-afafenamid (25 mg jedenkrát denne) ⁴ | <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir-afafenamid: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔</p> | Nie je potrebná žiadna úprava dávky ledipasviru alebo sofosbuviru. Dávka Descovy sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |
| sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne)/velpatasvir (100 mg jedenkrát denne), emtricitabín (200 mg jedenkrát denne)/tenofovir-afafenamid (10 mg jedenkrát denne) ³ | <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 30 % C_{min}: ↑ 60 %</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir-afafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20 %</p> | Nie je potrebná žiadna úprava dávky sofosbuviru, velpatasviru alebo voxilapreviru. Dávka Descovy sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |

| Liek podľa terapeutick ^e j oblasti ¹ | Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min} ² | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Descovy |
|---|--|--|
| sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg jedenkrát denne) ⁷ /emtricitabín (200 mg jedenkrát denne)/tenofovir-alafenamid (10 mg jedenkrát denne) ³ | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27 %</p> <p>GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 171 % C_{min}: ↑ 350 % C_{max}: ↑ 92 %</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21 %</p> | |
| sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg jedenkrát denne) ⁷ /emtricitabín (200 mg jedenkrát denne)/tenofovir-alafenamid (25 mg jedenkrát denne) ⁴ | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 52 % C_{max}: ↑ 32 %</p> | Nie je potrebná žiadna úprava dávky sofosbuviru, velpatasviru alebo voxilapreviru. Dávka Descovy sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |

| Liek podľa terapeutickej oblasti ¹ | Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min} ² | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Descovy |
|--|---|--|
| ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY | | |
| Inhibítory HIV proteázy | | |
| atazanavir/kobicistát (300 mg/150 mg jedenkrát denne), tenofovir-afafenamid (10 mg) | Tenofovir-afafenamid: AUC: ↑ 75 % C _{max} : ↑ 80 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Odporúčaná dávka Descovy je 200/10 mg jedenkrát denne. |
| atazanavir/ritonavir (300/100 mg jedenkrát denne), tenofovir-afafenamid (10 mg) | Tenofovir-afafenamid: AUC: ↑ 91 % C _{max} : ↑ 77 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Odporúčaná dávka Descovy je 200/10 mg jedenkrát denne. |
| darunavir/kobicistát (800/150 mg jedenkrát denne), tenofovir-afafenamid (25 mg jedenkrát denne) ⁵ | Tenofovir-afafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224 % C _{max} : ↑ 216 % C _{min} : ↑ 221 % Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Odporúčaná dávka Descovy je 200/10 mg jedenkrát denne. |
| darunavir/ritonavir (800/100 mg jedenkrát denne), tenofovir-afafenamid (10 mg jedenkrát denne) | Tenofovir-afafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105 % C _{max} : ↑ 142 % Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Odporúčaná dávka Descovy je 200/10 mg jedenkrát denne. |
| lopinavir/ritonavir (800/200 mg jedenkrát denne), tenofovir-afafenamid (10 mg jedenkrát denne) | Tenofovir-afafenamid: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 119 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Odporúčaná dávka Descovy je 200/10 mg jedenkrát denne. |
| tipranavir/ritonavir | Interakcia so žiadnou zložkou Descovy sa neskúmala. Tipranavir/ritonavir vedú k indukcii P-gp. Pri používaní tipranaviru/ritonaviru v kombinácii s Descovy sa očakáva znížená expozícia tenofovir-afafenamidu. | Súbežné podávanie s Descovy sa neodporúča. |

| Liek podľa terapeutickej oblasti ¹ | Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min} ² | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Descovy |
|---|---|---|
| iné inhibítory proteázy | Účinok nie je známy. | Nie sú k dispozícii žiadne údaje, na základe ktorých by bolo možné odporúčať dávkovanie pre súbežné podávanie s inými inhibítormi proteázy. |
| Iné HIV antiretrovirové lieky | | |
| dolutegravir (50 mg jedenkrát denne), tenofovir-afafenamid (10 mg jedenkrát denne) ³ | Tenofovir-afafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Odporúčaná dávka Descovy je 200/25 mg jedenkrát denne. |
| rilpivirín (25 mg jedenkrát denne), tenofovir-afafenamid (25 mg jedenkrát denne) | Tenofovir-afafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Odporúčaná dávka Descovy je 200/25 mg jedenkrát denne. |
| efavirenz (600 mg jedenkrát denne), tenofovir-afafenamid (40 mg jedenkrát denne) ⁴ | Tenofovir-afafenamid: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 22 % | Odporúčaná dávka Descovy je 200/25 mg jedenkrát denne. |
| maraviroc nevirapín raltegravir | Interakcia so žiadnou zložkou Descovy sa neskúmala. Neočakáva sa vplyv maravirocu, nevirapínu alebo raltegraviru na expozíciu tenofovir-afafenamidu ani vplyv na metabolické a vylučovacie dráhy súvisiace s maravirocom, nevirapínom alebo raltegravírom. | Odporúčaná dávka Descovy je 200/25 mg jedenkrát denne. |
| ANTIKONVULZÍVA | | |
| oxkarbazepín fenobarbitál fenytoín | Interakcia so žiadnou zložkou Descovy sa neskúmala. Súbežné podávanie oxkarbazepínu, fenobarbitálu alebo fenytoínu, ktoré sú induktormi P-gp, môže znížiť plazmatické koncentrácie tenofovir-afafenamidu následkom čoho môže byť strata terapeutického účinku a vznik rezistencie. | Súbežné podávanie Descovy a oxkarbazepínu, fenobarbitálu alebo fenytoínu sa neodporúča. |
| karbamazepín (titrovaný zo 100 mg na 300 mg dvakrát denne), emtricitabín/tenofovir-afafenamid (200 mg/25 mg jedenkrát denne) ^{5,6} | Tenofovir-afafenamid: AUC: ↓ 55 % C _{max} : ↓ 57 % Súbežné podávanie karbamazepínu a induktorov P-gp znižuje plazmatické koncentrácie tenofovir-afafenamidu následkom čoho môže byť strata terapeutického účinku a vznik rezistencie. | Súbežné podávanie Descovy a karbamazepínu sa neodporúča. |

| Liek podľa terapeutickej oblasti ¹ | Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min} ² | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Descovy |
|--|--|---|
| ANTIDEPRESÍVA | | |
| sertralín (50 mg jedenkrát denne), tenofovir-afafenamid (10 mg jedenkrát denne) ³ | Tenofovir-afafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralín: AUC: ↑ 9 % C _{max} : ↑ 14 % | Nie je potrebná žiadna úprava dávky sertralínu. Dávka Descovy sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |
| BYLINKOVÉ PRODUKTY | | |
| ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>) | Interakcia so žiadnou zložkou Descovy sa neskúmala. Súbežné podávanie ľubovníka bodkovaného, ktorý je induktorom P-gp, môže znížiť plazmatické koncentrácie tenofovir-afafenamidu následkom čoho môže byť strata terapeutického účinku a vznik rezistencie. | Súbežné podávanie Descovy s ľubovníkom bodkovaným sa neodporúča. |
| IMUNOSUPRESÍVA | | |
| cyklosporín | Interakcia so žiadnou zložkou Descovy sa neskúmala. Očakáva sa, že súbežné podávanie cyklosporínu, ktorý je silným inhibítorom P-gp, zvýši plazmatické koncentrácie tenofovir-afafenamidu. | Odporúčaná dávka Descovy je 200/10 mg jedenkrát denne. |
| PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA | | |
| norgestimát (0,180/0,215/0,250 mg jedenkrát denne), etinylestradiol (0,025 mg jedenkrát denne), emtricitabín/tenofovir-afafenamid (200/25 mg jedenkrát denne) ⁵ | Norelgestromín AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | Nie je potrebná žiadna úprava dávky norgestimátu/etinylestradiolu. Dávka Descovy podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |
| SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ | | |
| perorálne podávaný midazolam (2,5 mg jednorazová dávka), tenofovir-afafenamid (25 mg jedenkrát denne) | Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | Nie je potrebná žiadna úprava dávky midazolamu. Dávka Descovy sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |
| intravenózne podávaný midazolam (1 mg jednorazová dávka), tenofovir-afafenamid (25 mg jedenkrát denne) | Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | |

¹ Ak sú k dispozícii dávky, sú to dávky použité v klinických interakčných štúdiách.

² Keď sú k dispozícii údaje zo štúdií liekových interakcií.

³ Štúdia vykonaná s kombinovanou tabletou s pevnou dávkou elvitegraviru/kobicistátu/emtricitabínu/tenofovir-afafenamidu.

⁴ Štúdia vykonaná s kombinovanou tabletou s pevnou dávkou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-afafenamidu.

⁵ Štúdia vykonaná s Descovy.

⁶ Emtricitabín/tenofovir-afafenamid sa užíval v tejto štúdii s jedlom.

⁷ Štúdiá vykonaná s dodatočným voxilaprevirom v dávke 100 mg na dosiahnutie expozícií voxilapreviru očakávaných u pacientov infikovaných vírusom HCV.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U gravidných žien sa neuskutočnili žiadne adekvátne a riadne kontrolované štúdie s Descovy ani s jeho zložkami. Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití tenofovir-alfafenamidu u gravidných žien. Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 exponovaných gravidít) však nepoukazuje na malformačnú ani fetálnu/neonatálnu toxicitu spojenú s emtricitabínom.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky emtricitabínu z hľadiska parametrov fertility, gravidity, fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja. Štúdie tenofovir-alfafenamidu na zvieratách nepreukázali žiadny dôkaz škodlivých účinkov z hľadiska parametrov fertility, gravidity ani fetálneho vývoja (pozri časť 5.3).

Descovy sa má používať počas gravidity, len ak potenciálny prínos zdôvodňuje jej potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tenofovir-alfafenamid vylučuje do ľudského mlieka. Emtricitabín sa vylučuje do ľudského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že tenofovir sa vylučuje do materského mlieka.

Nie sú dostatočné informácie o účinkoch emtricitabínu a tenofoviru u novorodencov/dojčiat, preto sa Descovy nemá užívať počas dojčenia.

Odporúča sa, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností nedojčili svoje deti, aby sa zabránilo prenosu HIV na dieťa.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilitate získané počas používania Descovy u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky emtricitabínu a tenofovir-alfafenamidu na párenie ani parametre fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti majú byť informovaní, že počas liečby s Descovy sa hlásili závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Vyhodnotenie nežiaducich účinkov sa zakladá na údajoch o bezpečnosti získaných v rámci všetkých štúdií fázy 2 a 3, v ktorých 3 112 HIV-1 infikovaných pacientov dostávalo lieky obsahujúce emtricitabín a tenofovir-alfafenamid, a na skúsenostiach po uvedení na trh. V klinických štúdiách vykonávaných s 866 predtým neliečenými dospelými pacientmi dostávajúcimi emtricitabín a tenofovir-alfafenamid s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou obsahujúcej 150 mg elvitegraviru/150 mg kobicistátu/200 mg emtricitabínu/10 mg tenofovir-alfafenamidu (ako fumarát) (E/C/F/TAF) počas 144 týždňov boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami hnačka (7 %), nevoľnosť (11 %) a bolesť hlavy (6 %).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky v tabuľke 3 sú uvedené podľa triedy orgánového systému a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Tabuľka 3: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií¹

| Frekvencia | Nežiaduca reakcia |
|---|--|
| <i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i> | |
| Menej časté: | anémia ² |
| <i>Psychické poruchy</i> | |
| Časté: | abnormálne sny |
| <i>Poruchy nervového systému</i> | |
| Časté: | bolesť hlavy, závrat |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i> | |
| Veľmi časté: | nevoľnosť |
| Časté: | hnačka, vracanie, bolesť brucha, plynatosť |
| Menej časté: | dyspepsia |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i> | |
| Časté: | vyrážka |
| Menej časté: | angioedém ^{3, 4} , pruritus, urtikária ⁴ |
| <i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i> | |
| Menej časté: | artralgia |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i> | |
| Časté: | únavu |

¹ S výnimkou angioedému, anémie a urtikárie (pozri poznámky 2, 3 a 4) boli všetky nežiaduce reakcie identifikované v klinických štúdiách liekov obsahujúcich F/TAF. Frekvencie boli odvodené z klinických štúdií E/C/F/TAF fázy 3 vykonávaných s 866 predtým neliečenými dospelými pacientmi počas až 144 týždňov liečby (GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111).

² Táto nežiaduca reakcia sa v klinických štúdiách liekov obsahujúcich F/TAF nepozorovala, no bola identifikovaná v klinických štúdiách alebo po uvedení emtricitabínu na trh pri jeho použití s inými antiretrovírusovými liekmi.

³ Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná počas sledovania po uvedení liekov obsahujúcich emtricitabín na trh.

⁴ Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná počas dohľadu po uvedení liekov obsahujúcich tenofovir-afafenamid na trh.

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), hlásený čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto účinky sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Zmeny lipidových parametrov

V štúdiách s predtým neliečenými pacientmi sa v 144. týždni v oboch liečených skupinách obsahujúcich tenofovir-afafenamidfumarát a tenofovir-dizoproxilfumarát pozorovali zvýšenia lipidových parametrov nalačno oproti počiatočnej hodnote: celkového cholesterolu, priameho cholesterolu v lipoproteínoch s nízkou hustotou (LDL) a v lipoproteínoch s vysokou hustotou (HDL) a triglyceridov. Medián zvýšenia oproti počiatočnej hodnote týchto parametrov bol v 144. týždni väčší v skupine s E/C/F/TAF v porovnaní so skupinou s elvitegravírom 150 mg/kobicistátom 150 mg/emtricitabínom 200 mg/tenofovir-dizoproxilom (ako fumarátom) 245 mg (E/C/F/TDF) ($p < 0,001$ rozdiel medzi liečenými skupinami v celkovom cholesterolu, priamom LDL-cholesterole a HDL-cholesterole a triglyceridoch nalačno). Medián (Q1, Q3) zmeny oproti počiatočnej hodnote

v pomere celkového cholesterolu k HDL-cholesterolu v 144. týždni bol 0,2 (-0,3; 0,7) v skupine s E/C/F/TAF a 0,1 (-0,4; 0,6) v skupine s E/C/F/TDF (p = 0,006 rozdiel medzi liečenými skupinami).

V štúdií s pacientmi s virologickou supresiou, ktorí prechádzajú z emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu na Descovy pri ponechaní tretieho antiretrovirového lieku (štúdia GS-US-311-1089), bolo pozorované zvýšenie lipidových parametrov nalačno oproti začiatkovej hodnote: celkového cholesterolu, priameho cholesterolu LDL a triglyceridov v skupine s Descovy v porovnaní s malou zmenou v skupine s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom (p ≤ 0,009 pre rozdiel medzi skupinami v zmenách oproti začiatkovej hodnote). V prípade mediánu hodnôt cholesterolu HDL a glukózy nalačno alebo v pomere celkového cholesterolu voči cholesterolu HDL nalačno v oboch liečebných skupinách v 96. týždni došlo len k malej zmene oproti začiatkovej hodnote. Žiadna zo zmien sa nepovažovala za klinicky relevantnú.

V štúdií s dospelými pacientmi s virologickou supresiou prechádzajúcich z abakaviru/lamivudínu na Descovy pri ponechaní tretieho antiretrovirového lieku (štúdia GS-US-311-1717) boli pozorované minimálne zmeny lipidových parametrov.

Metabolické parametre

Počas antiretrovirovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu sa vyhodnocovala počas 48 týždňov v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-0106), v ktorej HIV-1 infikovaní, predtým neliečení pediatrickí pacienti vo veku od 12 do < 18 rokov dostávali emtricitabín a tenofovir-afafenamid v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Bezpečnostný profil kombinácie emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu podávanej s elvitegravírom a kobicistátom u 50 dospievajúcich pacientov bol podobný ako u dospelých (pozri časť 5.1).

Iné osobitné populácie

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu sa vyhodnocovala počas 144 týždňov v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-0112), v ktorej 248 pacientov infikovaných HIV-1, ktorí boli buď predtým neliečení (n = 6), alebo mali virologickú supresiu (n = 242) s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie podľa Cockcroftovej-Gaultovej metódy [eGFR_{CG}]: 30 – 69 ml/min), dostávalo emtricitabín a tenofovir-afafenamid v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Bezpečnostný profil u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek bol podobný ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 5.1).

Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu sa vyhodnocovala počas 48 týždňov v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-1825) s jedným ramenom, v ktorej 55 pacientov infikovaných HIV-1 s virologickou supresiou s koncovým štádiom ochorenia obličiek (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze dostávalo emtricitabín a tenofovir-afafenamid v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-afafenamid v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (pozri časť 5.2).

Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV

Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-afafenamid [E/C/F/TAF]) sa vyhodnocovala u 72 pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV dostávajúcich liečbu HIV v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-1249) počas 48 týždňov, v ktorej pacienti prešli z iného režimu antiretrovirovej liečby (ktorá zahŕňala tenofovir-dizoproxilfumarát

[TDF] u 69 zo 72 pacientov) na E/C/F/TAF. Na základe týchto obmedzených údajov bol bezpečnostný profil emtricitabínu a tenofovir-alfenamidu v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou u pacientov so súbežnou infekciou HIV/HBV podobný ako u pacientov s monoinfekciou HIV-1 (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient musí byť sledovaný z dôvodu toxicity (pozri časť 4.8). Liečba predávkovania s Descovy zahŕňa všeobecné podporné opatrenia vrátane sledovania základných životných funkcií, ako aj pozorovanie klinického stavu pacienta.

Emtricitabín možno odstrániť hemodialýzou, ktorá odstráni približne 30 % dávky emtricitabínu v priebehu 3-hodinovej dialýzy začínajúcej do 1,5 hodiny od podania emtricitabínu. Tenofovir sa účinne odstraňuje hemodialýzou s koeficientom extrakcie približne 54 %. Nie je známe, či emtricitabín alebo tenofovir možno odstrániť peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotikum na systémové použitie; antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie. ATC kód: J05AR17.

Mechanizmus účinku

Emtricitabín je nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI) a nukleozidový analóg 2'-deoxycytidínu. Emtricitabín sa fosforyluje celulárnymi enzýmami na emtricitabíntrifosfát. Emtricitabíntrifosfát inhibuje replikáciu HIV jeho integráciou do vírusovej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) prostredníctvom HIV reverznej transkriptázy (RT), ktorá má za následok prerušenie DNA reťazca. Emtricitabín vykazuje aktivitu proti HIV-1, HIV-2 a HBV.

Tenofovir-alfenamid je nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (NtRTI) a fosfonamidátový prekurzor tenofoviru (analóg 2'-deoxyadenozínmonofosfátu). Tenofovir-alfenamid preniká do buniek a z dôvodu zvýšenej plazmatickej stability a vnútrobunkovej aktivácie cez hydrolyzu prostredníctvom katepsínu A je tenofovir-alfenamid účinnejší než tenofovir-dizoproxilfumarát pri zvyšovaní koncentrácie tenofoviru v mononukleárných bunkách periférnej krvi (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) alebo v cieľových bunkách HIV vrátane lymfocytov a makrofágov. Vnútrobunkový tenofovir sa následne fosforyluje na farmakologicky aktívny metabolit tenofovirdifosfát. Tenofovirdifosfát inhibuje replikáciu HIV jeho integráciou do vírusovej DNA prostredníctvom HIV RT, ktorá má za následok prerušenie DNA reťazca.

Tenofovir vykazuje aktivitu proti HIV-1, HIV-2 a HBV.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Emtricitabín a tenofovir-alfenamid vykazovali synergistickú antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre. Pri kombinácii emtricitabínu alebo tenofovir-alfenamidu s inými antiretrovirotikami sa nepozoroval žiadny antagonizmus.

Antivírusová aktivita emtricitabínu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkových líniiach, bunkovej línii MAGI CCR5 a PBMC. Hodnoty 50 %-nej účinnej koncentrácie (EC₅₀) emtricitabínu boli v rozsahu od 0,0013 do 0,64 µM. Emtricitabín vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti HIV-1 kmeňom A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC₅₀ boli v rozsahu od 0,007 do 0,075 µM) a vykazoval kmeňovo špecifickú aktivitu proti HIV-2 (hodnoty EC₅₀ boli v rozsahu od 0,007 do 1,5 µM).

Antivírusová aktivita tenofovir-alfafenamidu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 podtypu B bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkových líniiach, PBMC, primárnych monocytových/makrofágových bunkách a v lymfocytoch CD4⁺-T. Hodnoty EC₅₀ tenofovir-alfafenamidu boli v rozsahu od 2,0 do 14,7 nM. Tenofovir-alfafenamid vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti všetkým HIV-1 skupinám (M, N a O) vrátane podtypov A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC₅₀ boli v rozsahu od 0,10 do 12,0 nM) a vykazoval kmeňovo špecifickú aktivitu proti HIV-2 (hodnoty EC₅₀ boli v rozsahu od 0,91 do 2,63 nM).

Rezistencia

In vitro

Znížená citlivosť na emtricitabín súvisí s mutáciami M184V/I v HIV-1 RT.

Izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou voči tenofovir-alfafenamidu exprimujú mutáciu K65R v HIV-1 RT. Okrem toho sa prechodne pozorovala mutácia K70E v HIV-1 RT.

U predtým neliečených pacientov

V zlúčenej analýze pacientov predtým neliečených antiretrovírusovými liekmi dostávajúcich emtricitabín a tenofovir-alfafenamid (10 mg) podávané s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou v štúdiách fázy 3 GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 sa určovanie genotypu vykonávalo na plazmatických izolátoch HIV-1 od všetkých pacientov s hladinou HIV-1 RNA ≥ 400 kópií/ml pri potvrdenom virologickom zlyhaní, v 144. týždni alebo v čase predčasného ukončenia užívania skúšaného lieku. Až do 144. týždňa sa pozoroval rozvoj jednej alebo viacerých primárnych mutácií spojených s rezistenciou voči emtricitabínu, tenofovir-alfafenamidu alebo elvitegraviru pri izolátoch HIV-1 od 12 z 22 pacientov s použiteľnými genotypovými údajmi z párovaných izolátov na začiatku liečby a pri zlyhaní liečby E/C/F/TAF (12 z 866 pacientov [1,4 %]) v porovnaní s 12 z 20 izolátov pri zlyhaní liečby od pacientov s použiteľnými genotypovými údajmi v skupine s E/C/F/TDF (12 z 867 pacientov [1,4 %]). V skupine s E/C/F/TAF vznikli mutácie M184V/I (n = 11) a K65R/N (n = 2) v RT a T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) a N155H (n = 2) v integráze. V izolátoch HIV-1 od 12 pacientov s vyvinutou rezistenciou v skupine E/C/F/TDF vznikli mutácie M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) a L210W (n = 1) v RT a E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) a N155H/S (n = 3) v integráze. V prípade väčšiny izolátov HIV-1 od pacientov v oboch liečených skupinách, u ktorých vznikli mutácie v integráze spôsobujúce rezistenciu voči elvitegraviru, vznikli aj mutácie v RT spôsobujúce rezistenciu voči emtricitabínu.

U pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV

V klinickej štúdii s pacientmi infikovanými HIV s virologickou supresiou, ktorí boli súbežne infikovaní chronickou hepatitídou B a ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-alfafenamid podávané spolu s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (E/C/F/TAF) počas 48 týždňov (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacienti vyhoveli kritériám na analýzu rezistencie. U týchto 2 pacientov nebola identifikovaná vo vírusoch HIV-1 ani HBV žiadna substitúcia aminokyselín spojená s rezistenciou na niektorú zo zložiek E/C/F/TAF.

Skrížená rezistencia u predtým neliečených pacientov alebo pacientov s virologickou supresiou infikovaných HIV-1

Vírusy rezistentné voči emtricitabínu so substitúciou M184V/I boli skrížene rezistentné voči lamivudínu, ale zachovali si citlivosť voči didanozínu, stavudínu, tenofoviru a zidovudínu.

Mutácie K65R a K70E spôsobujú zníženú citlivosť voči abakaviru, didanozínu, lamivudínu, emtricitabínu a tenofoviru, ale zachovávajú citlivosť voči zidovudínu.

Vírus HIV-1 multirezistentný voči nukleozidom s mutáciou dvojitej inzercie T69S alebo s komplexom mutácií Q151M vrátane K65R vykazoval zníženú citlivosť voči tenofovir-afafenamidu.

Klinické údaje

Nevykonali sa žiadne štúdie účinnosti a bezpečnosti s Descovy u predtým neliečených pacientov.

Klinická účinnosť Descovy bola stanovená zo štúdií vykonávaných s emtricitabínom a tenofovir-afafenamidom podávanými s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou E/C/F/TAF.

Predtým neliečení pacienti infikovaní HIV-1

V štúdiách GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie buď 200 mg emtricitabínu a 10 mg tenofovir-afafenamidu (n = 866) jedenkrát denne, alebo 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxil (ako fumarát) (n = 867) jedenkrát denne, pričom oba boli podávané s elvitegravírom 150 mg a kobicistátom 150 mg vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Priemerný vek bol 36 rokov (rozsah: 18 – 76), 85 % tvorili muži, 57 % tvorili belosi, 25 % tvorili černosi a 10 % tvorili aziati. Devätnásť percent pacientov bolo identifikovaných ako hispánskeho/latinskoamerického pôvodu. Priemerná počiatočná plazmatická hladina HIV-1 RNA bola na úrovni 4,5 log₁₀ kópií/ml (rozsah: 1,3 – 7,0) a 23 % malo počiatočné vírusové záťaž na úrovni > 100 000 kópií/ml. Priemerný počiatočný počet buniek CD4+ bol na úrovni 427 buniek/mm³ (rozsah: 0 – 1 360) a 13 % malo počet buniek CD4+ na úrovni < 200 buniek/mm³.

E/C/F/TAF prejavili v 144. týždni štatistickú prevahu v dosiahnutí vírusovej záťaže HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s E/C/F/TDF. Percentuálny rozdiel bol 4,2 % (95 % IS: 0,6 % až 7,8 %). Zlúčené výsledky liečby po 48 a 144 týždňoch sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Zlúčené virologické výsledky štúdií GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 v 48. a 144. týždni^{a,b}

| | 48. týždeň | | 144. týždeň | |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDF ^c (n = 867) | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDF (n = 867) |
| HIV-1 RNA < 50 kópií/ml | 92 % | 90 % | 84 % | 80 % |
| Rozdiel v liečbe | 2,0 % (95 % IS: -0,7 % až 4,7 %) | | 4,2 % (95 % IS: 0,6 % až 7,8 %) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml^c | 4 % | 4 % | 5 % | 4 % |
| Bez virologických údajov počas obdobia 48. alebo 144. týždňa | 4 % | 6 % | 11 % | 16 % |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z dôvodu nežiaducej udalosti alebo úmrtia ^d | 1 % | 2 % | 1 % | 3 % |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z iných dôvodov a posledná dostupná hladina HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^e | 2 % | 4 % | 9 % | 11 % |
| Chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného liečiva | 1 % | < 1 % | 1 % | 1 % |

| | 48. týždeň | | 144. týždeň | |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDF ^e (n = 867) | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDF (n = 867) |
| Podiel (%) pacientov s hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml podľa podskupiny | | | | |
| Vek | | | | |
| < 50 rokov | 716/777 (92 %) | 680/753 (90 %) | 647/777 (83 %) | 602/753 (80 %) |
| ≥ 50 rokov | 84/89 (94 %) | 104/114 (91 %) | 82/89 (92 %) | 92/114 (81 %) |
| Pohlavie | | | | |
| muži | 674/733 (92 %) | 673/740 (91 %) | 616/773 (84 %) | 603/740 (81 %) |
| ženy | 126/133 (95 %) | 111/127 (87 %) | 113/133 (85 %) | 91/127 (72 %) |
| Rasa | | | | |
| černosi | 197/223 (88 %) | 177/213 (83 %) | 168/223 (75 %) | 152/213 (71 %) |
| iní ako černosi | 603/643 (94 %) | 607/654 (93 %) | 561/643 (87 %) | 542/654 (83 %) |
| Počiatočná vírusová záťaž | | | | |
| ≤ 100 000 kópií/ml | 629/670 (94 %) | 610/672 (91 %) | 567/670 (85 %) | 537/672 (80 %) |
| > 100 000 kópií/ml | 171/196 (87 %) | 174/195 (89 %) | 162/196 (83 %) | 157/195 (81 %) |
| Počiatočný počet buniek CD4+ | | | | |
| < 200 buniek/mm ³ | 96/112 (86 %) | 104/117 (89 %) | 93/112 (83 %) | 94/117 (80 %) |
| ≥ 200 buniek/mm ³ | 703/753 (93 %) | 680/750 (91 %) | 635/753 (84 %) | 600/750 (80 %) |
| HIV-1 RNA < 20 kópií/ml | 84,4 % | 84,0 % | 81,1 % | 75,8 % |
| Rozdiel v liečbe | 0,4 % (95 % IS: -3,0 % až 3,8 %) | | 5,4 % (95 % IS: 1,5 % až 9,2 %) | |

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-afafenamid

E/C/F/TDF = elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát

- a Obdobie 48. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 294. a 377. dňom (vrátane). Obdobie 144. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 966. a 1 049. dňom (vrátane).
- b V oboch štúdiách boli pacienti rozvrstvení podľa počiatočných hladín HIV-1 RNA (≤ 100 000 kópií/ml, od > 100 000 kópií/ml do ≤ 400 000 kópií/ml alebo > 400 000 kópií/ml), podľa počtu buniek CD4+ (< 50 buniek/μl, 50 – 199 buniek/μl alebo ≥ 200 buniek/μl) a podľa oblasti (USA alebo mimo USA).
- c Zahŕňa pacientov, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v období 48. alebo 144. týždňa, pacientov, ktorí ukončili liečbu predčasne z dôvodu nedostatku alebo straty účinnosti, pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaducej udalosti (NU), úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti a v čase predčasného ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže ≥ 50 kópií/ml.
- d Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu NU alebo úmrtia kedykoľvek od 1. dňa v rámci celého obdobia, ak to malo za následok chýbajúce virologické údaje o liečbe počas daného obdobia.
- e Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než NU, úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, strata kontaktu a pod.

Priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ oproti počiatočnej hodnote bolo na úrovni 230 buniek/mm³ u pacientov dostávajúcich E/C/F/TAF a 211 buniek/mm³ u pacientov dostávajúcich E/C/F/TDF (p = 0,024) v 48. týždni a 326 buniek/mm³ u pacientov liečených E/C/F/TAF a 305 buniek/mm³ u pacientov liečených E/C/F/TDF (p = 0,06) v 144. týždni.

Klinická účinnosť Descovy u predtým neliečených pacientov bola tiež stanovená zo štúdie vykonávanej s emtricitabínom a tenofovir-afafenamidom (10 mg) podávanými s darunavirom (800 mg) a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (D/C/F/TAF). V štúdií GS-US-299-0102 boli pacienti randomizovaní v pomere 2:1 na podávanie buď kombinácie D/C/F/TAF s pevnou dávkou jedenkrát denne (n = 103), alebo darunaviru a kobicistátu a emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu jedenkrát denne (n = 50). Podiely pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml a < 20 kópií/ml sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Virologické výsledky štúdie GS-US-299-0102 v 24. a 48. týždni^a

| | 24. týždeň | | 48. týždeň | |
|--|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| | D/C/F/TAF (n = 103) | Darunavir, kobicistát a emtricitabín/tenofovir- dizoproxilfumarát (n = 50) | D/C/F/TAF (n = 103) | Darunavir, kobicistát a emtricitabín/tenofovir- dizoproxilfumarát (n = 50) |
| HIV-1 RNA < 50 kópií/ml | 75 % | 74 % | 77 % | 84 % |
| Rozdiel v liečbe | 3,3 % (95 % IS: -11,4 % až 18,1 %) | | -6,2 % (95 % IS: -19,9 % až 7,4 %) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml^b | 20 % | 24 % | 16 % | 12 % |
| Bez virologických údajov počas obdobia 48. týždňa | 5 % | 2 % | 8 % | 4 % |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z dôvodu nežiaducej udalosti alebo úmrtia ^c | 1 % | 0 | 1 % | 2 % |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z iných dôvodov a posledná dostupná hladina HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^d | 4 % | 2 % | 7 % | 2 % |
| Chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného liečiva | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HIV-1 RNA < 20 kópií/ml | 55 % | 62 % | 63 % | 76 % |
| Rozdiel v liečbe | -3,5 % (95 % IS: -19,8 % až 12,7 %) | | -10,7 % (95 % SI: -26,3 % až 4,8 %) | |

D/C/F/TAF = darunavir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-alafenamid

a Obdobie 48. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 294. a 377. dňom (vrátane).

b Zahŕňa pacientov, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v období 48. týždňa, pacientov, ktorí ukončili liečbu predčasne z dôvodu nedostatku alebo straty účinnosti, pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaduca udalosť (NU), úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti a v čase predčasného ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže ≥ 50 kópií/ml.

c Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu NU alebo úmrtia kedykoľvek od 1. dňa v rámci celého obdobia, ak to malo za následok chýbajúce virologické údaje o liečbe počas daného obdobia.

d Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než NU, úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, strata kontaktu a pod.

Pacienti infikovaní HIV-1 s virologickou supresiou

V štúdiu GS-US-311-1089 sa účinnosť a bezpečnosť prechodu z emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu na Descovy pri zachovaní tretieho antiretrovirového lieku vyhodnocovali v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu u dospelých s virologickou supresiou infikovaných HIV-1 (n = 663). Pacienti museli mať pred zaradením do štúdie dosiahnutú stabilnú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) v rámci ich počiatočného liečebného režimu počas najmenej 6 mesiacov a nesmeli mať HIV-1 so žiadnymi mutáciami spôsobujúcimi rezistenciu voči emtricitabínu ani tenofovir-alafenamidu. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 buď na prechod na Descovy (n = 333), alebo na pokračovanie vo východiskovom liečebnom režime obsahujúcom emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (n = 330). Pacienti boli rozvrstvení podľa triedy tretieho lieku v ich predchádzajúcom liečebnom režime. Na začiatku liečby dostávalo 46 % pacientov emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát v kombinácii so zosilneným PI a 54 % pacientov dostávalo emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát v kombinácii s nezosilneným tretím liekom.

Výsledky štúdie GS-US-311-1089 po 48 a 96 týždňoch sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Virologické výsledky štúdie GS-US-311-1089 v 48.^a a 96.^b týždni

| | 48. týždeň | | 96. týždeň | |
|---|---|--|---|--|
| | Liečebný režim obsahujúci Descovy (n = 333) | Liečebný režim obsahujúci emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (n = 330) | Liečebný režim obsahujúci Descovy (n = 333) | Liečebný režim obsahujúci emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (n = 330) |
| HIV-1 RNA < 50 kópií/ml | 94 % | 93 % | 89 % | 89 % |
| Rozdiel v liečbe | 1,3 % (95 % IS: -2,5 % až 5,1 %) | | -0,5% (95% IS: -5,3 % až 4,4 %) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml^c | < 1 % | 2 % | 2 % | 1 % |
| Bez virologických údajov počas obdobia 48. týždňa alebo 96. týždňa | 5 % | 5 % | 9 % | 10 % |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z dôvodu nežiaducej udalosti alebo úmrtia ^d | 2 % | 1 % | 2 % | 2 % |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z iných dôvodov a posledná dostupná hladina HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^e | 3 % | 5 % | 7 % | 9 % |
| Chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného liečiva | < 1 % | 0 | 0 | <1 % |
| Podiel (%) pacientov s hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml podľa predchádzajúceho liečebného režimu | | | | |
| Zosilnené PI | 142/155 (92 %) | 140/151 (93 %) | 133/155 (86 %) | 133/151 (88 %) |
| Iné tretie lieky | 172/178 (97) | 167/179 (93 %) | 162/178 (91 %) | 161/179 (90 %) |

PI = inhibítor proteázy

a Obdobie 48. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 294. a 377. dňom (vrátane).

b Obdobie 96. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 630. a 713. dňom (vrátane).

c Zahŕňa pacientov, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v období 48. alebo 96. týždňa, pacientov, ktorí ukončili liečbu predčasne z dôvodu nedostatku alebo straty účinnosti, pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaducej udalosti (NU), úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti a v čase predčasného ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže ≥ 50 kópií/ml

d Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu NU alebo úmrtia kedykoľvek od 1. dňa v rámci celého obdobia, ak to malo za následok chýbajúce virologické údaje o liečbe počas daného obdobia.

e Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než NU, úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, strata kontaktu a pod.

V štúdiu GS-US-311-1717 boli pacienti, ktorí boli v rámci svojho liečebného režimu obsahujúceho abakavir/lamivudín počas najmenej 6 mesiacov virologicky suprimovaní (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml), randomizovaní v pomere 1:1 buď na prechod na Descovy (N = 280) pri zachovaní svojho tretieho lieku, ktorý mali vo východiskovom liečebnom režime, alebo na pokračovanie vo svojom východiskovom liečebnom režime obsahujúcom abakavir/lamivudín (N = 276).

Pacienti boli rozvrstvení podľa triedy tretieho lieku vo svojom predchádzajúcom liečebnom režime. Na začiatku liečby dostávalo 30 % pacientov abakavir/lamivudín v kombinácii s posilneným proteázovým inhibítom a 70 % pacientov dostávalo abakavir/lamivudín v kombinácii s neposilneným tretím liekom. Miery virologickej úspešnosti v 48. týždni boli nasledujúce: liečebný režim obsahujúci Descovy: 89,7 % (227 z 253 pacientov); liečebný režim obsahujúci abakavir/lamivudín: 92,7 % (230 z 248 pacientov). V 48. týždni nebol prechod na liečebný režim obsahujúci Descovy menej účinný ako pokračovanie vo východiskovom režime obsahujúcom abakavir/lamivudín, pokiaľ ide o zachovanie hladiny HIV-1 RNA < 50 kópií/ml.

Pacienti infikovaní HIV-1 s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek

V štúdií GS-US-292-0112 sa účinnosť a bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu vyhodnocovali v otvorenej klinickej štúdií, v ktorej 242 pacientov infikovaných HIV-1 s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR_{CG}: 30 – 69 ml/min) prešlo na emtricitabín a tenofovir-afafenamid (10 mg) podávaných s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Pred prechodom pacienti dosahovali virologickú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) počas najmenej 6 mesiacov.

Priemerný vek bol 58 rokov (rozsah: 24 – 82), pričom 63 pacientov (26 %) bolo vo veku ≥ 65 rokov. Sedemdesiatdeväť percent tvorili muži, 63 % tvorili belosi, 18 % tvorili černosi a 14 % tvorili aziati. Trinásť percent pacientov bolo identifikovaných ako hispánskeho/latinskoamerického pôvodu. Medián eGFR bol na začiatku liečby na úrovni 56 ml/min a 33 % pacientov malo eGFR od 30 do 49 ml/min. Priemerný počiatkový počet buniek CD4⁺ bol na úrovni 664 buniek/mm³ (rozsah: 126 – 1 813).

V 144. týždni po prechode na emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávaných s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou si 83,1 % (197/237 pacientov) udržiavalo hladinu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml.

Účinnosť a bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu podávaných s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou sa vyhodnocovali v otvorenej klinickej štúdií s jedným ramenom GS-US-292-1825, ktorej sa zúčastnilo 55 dospelých pacientov infikovaných HIV-1 s koncovým štádiom ochorenia obličiek (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze počas aspoň 6 mesiacov pred prechodom na emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávaných s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Pacienti mali virologickú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) počas aspoň 6 mesiacov pred prechodom.

Priemerný vek bol 48 rokov (rozmedzie 23 – 64). Sedemdesiatšesť percent boli muži, 82 % boli černosi a 18 % belosi. Pätnásť percent pacientov sa identifikovalo ako Hispánci. Priemerný počiatkový počet buniek CD4⁺ bol 545 buniek/mm³ (rozmedzie 205 – 1 473). V 48. týždni si 81,8 % (45/55 pacientov) po prechode na emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávaných s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou udržalo HIV-1 RNA < 50 kópií/ml. U pacientov, ktorí absolvovali prechod, neboli pozorované žiadne klinicky významné zmeny v lipidových laboratórnych testoch nalačno.

Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV

V otvorenej štúdií GS-US-292-1249 sa účinnosť a bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu podávaných spolu s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (E/C/F/TAF) hodnotili u dospelých pacientov so súbežnou infekciou vírusom HIV-1 a chronickou hepatitídou B. Šesťdesiatdeväť zo 72 pacientov dostávalo predchádzajúcu antiretrovírusovú terapiu, ktorá obsahovala TDF. Na začiatku liečby E/C/F/TAF malo 72 pacientov supresiu HIV (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) minimálne počas 6 mesiacov so supresiou HBV DNA alebo bez nej a kompenzovanú funkciu pečene. Priemerný vek bol 50 rokov (rozmedzie 28 – 67), 92 % pacientov boli muži, 69 % boli belosi, 18 % černosi a 10 % aziati. Priemerný počiatkový počet buniek CD4⁺ bol 636 buniek/mm³ (rozmedzie 263 – 1 498). Osemdesiatšesť percent pacientov (62/72) malo supresiu HBV (HBV DNA < 29 IU/ml) a 42 % (30/72) bolo na začiatku HBeAg pozitívnych.

Z pacientov, ktorí boli na začiatku HBeAg pozitívni, 1/30 (3,3 %) dosiahol sérokonverziu na anti-HBe v 48. týždni. Z pacientov, ktorí boli na začiatku HBsAg pozitívni, 3/70 (4,3 %) dosiahli sérokonverziu na anti-HBs v 48. týždni.

V 48. týždni si 92 % pacientov (66/72) udržalo hladinu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml po prechode na emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávané spolu s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Priemerná zmena oproti počiatkovému počtu buniek CD4⁺ v 48. týždni bola -2 bunky/mm³. Deväťdesiatdva percent (66/72 pacientov) malo HBV DNA < 29 IU/ml pri použití analýzy typu „chýbajúce = zlyhanie“ v 48. týždni. Zo 62 pacientov, ktorí mali supresiu HBV na začiatku, si 59 udržalo supresiu a u 3 chýbali údaje. Z 10 pacientov, ktorí nemali

supresiu HBV na začiatku (DNA HBV DNA \geq 29 IU/ml), dosiahli 7 supresiu, 2 zostali zistiteľní a u 1 chýbali údaje.

K dispozícii sú len obmedzené klinické údaje o použití E/C/F/TAF u pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV, ktorí doteraz neboli liečení.

Zmeny v meraniach hustoty kostných minerálov

V štúdiách s predtým neliečenými pacientmi boli emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávané s elvitegravírom a kobicistátom počas 144 týždňov vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou spojené s menšími zníženiami hustoty kostných minerálov (BMD) v porovnaní s kombináciou E/C/F/TDF, merané pomocou analýzy bedier (priemerná zmena: $-0,8\%$ vs. $-3,4\%$, $p < 0,001$) a bedrovej chrbtice (priemerná zmena: $-0,9\%$ vs. $-3,0\%$, $p < 0,001$) dvojenergiovou röntgenovou absorpčnou fotometriou (DXA). V samostatnej štúdii sa emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávané s darunavirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou tiež spájali s menšími zníženiami BMD (merané pomocou analýzy DXA bedier a bedrovej chrbtice) počas 48 týždňov liečby než v prípade darunaviru, kobicistátu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilfumarátu.

V štúdii s dospelými pacientmi s virologickou supresiou 96 týždňov po prechode na Descovy z režimu obsahujúceho TDF sa zaznamenali zlepšenia BMD v porovnaní s minimálnymi zmenami pri zachovaní režimu obsahujúceho TDF podľa merania pomocou analýzy DXA bedier (priemerná zmena oproti začiatkovej hodnote: $1,9\%$ vs. $-3,0\%$, $p < 0,001$) a bedrovej chrbtice (priemerná zmena oproti začiatkovej hodnote: $2,2\%$ vs. $-0,2\%$, $p < 0,001$).

V štúdii s dospelými pacientmi s virologickou supresiou sa BMD 48 týždňov po prechode na Descovy z režimu obsahujúceho abakavir/lamivudín významne nezmenila v porovnaní s BMD u pacientov, ktorí pokračovali v liečebnom režime obsahujúcom abakavir/lamivudín, podľa merania pomocou analýzy DXA bedier (priemerná zmena oproti začiatkovej hodnote: $0,3\%$ vs. $0,2\%$, $p = 0,55$) a bedrovej chrbtice (priemerná zmena oproti začiatkovej hodnote: $0,1\%$ vs. $< 0,1\%$, $p = 0,78$).

Zmeny v meraniach funkcie obličiek

V štúdiách s predtým neliečenými pacientmi sa emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávané s elvitegravírom a kobicistátom počas 144 týždňov vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou spájali s nižším vplyvom na parametre bezpečnosti obličiek (merané po 144 týždňoch liečby pomocou eGFR_{CG} a pomeru proteínov ku kreatinínu v moči a po 96 týždňoch liečby pomocou pomeru albumínu ku kreatinínu v moči) než v prípade E/C/F/TDF. Počas 144 týždňov liečby neprestal žiadny pacient užívať kombináciu E/C/F/TAF pre renálnu nežiaducu udalosť spojenú s liečbou v porovnaní s 12 pacientmi, ktorí prestali užívať kombináciu E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

V samostatnej štúdii u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení, emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávané s darunavirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou boli spojené s menším vplyvom na parametre renálnej bezpečnosti počas 48 týždňov liečby v porovnaní s darunavirom a kobicistátom podávanými s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom (pozri tiež časť 4.4).

V štúdii s dospelými pacientmi s virologickou supresiou boli namerané hodnoty tubulárnej proteínúrie podobné u pacientov, ktorí prešli na režim obsahujúci Descovy, ako u pacientov, ktorí pokračovali vo svojom východiskovom režime obsahujúcom abakavir/lamivudín. Po 48 týždňoch bol medián percentuálnej zmeny pomeru retinol viažuceho proteínu ku kreatinínu v moči 4% v skupine užívajúcej Descovy a 16% u tých pacientov, ktorí pokračovali v liečebnom režime obsahujúcom abakavir/lamivudín; a medián percentuálnej zmeny pomeru beta-2-mikroglobulínu ku kreatinínu v moči bol 4% v porovnaní s 5% .

Pediatrická populácia

V štúdii GS-US-292-0106 sa v otvorenej štúdii vyhodnocovala účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu, v ktorej 50 predtým neliečených dospievajúcich infikovaných HIV-1 dostávalo emtricitabín a tenofovir-afafenamid (10 mg) podávané

s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Pacienti mali priemerný vek 15 rokov (rozsah: 12 – 17), 56 % tvorili ženy, 12 % tvorili aziati a 88 % tvorili černoši. Na začiatku liečby dosahoval medián plazmatickej hladiny HIV-1 RNA úroveň 4,7 log₁₀ kópií/ml, medián počtu buniek CD4+ bol 456 buniek/mm³ (rozsah: 95 – 1 110) a medián CD4+ % bol 23 % (rozsah: 7 – 45 %). Celkovo malo 22 % pacientov počiatočné plazmatické hladiny HIV-1 RNA > 100 000 kópií/ml. Po 48 týždňoch dosiahlo 92 % (46/50) pacientov hladiny HIV-1 RNA < 50 kópií/ml, čo bolo podobné mieram odpovede v štúdiách u predtým neliečených dospelých infikovaných HIV-1. Priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ v 48. týždni oproti počiatočnej hodnote bolo na úrovni 224 buniek/mm³. Do 48. týždňa sa nezistil vznik žiadnej rezistencie voči E/C/F/TAF.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Descovy v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe infekcie HIV-1 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Emtricitabín sa po perorálnom podaní rýchlo a rozsiahlo absorbuje s maximálnymi plazmatickými koncentráciami dosahovanými 1 až 2 hodiny po podaní dávky. Po perorálnom podaní viacerých dávok emtricitabínu 20 HIV-1 infikovaným pacientom dosahovali maximálne plazmatické koncentrácie emtricitabínu v ustálenom stave (priemerná hodnota ± SD) (C_{max}) úroveň 1,8 ± 0,7 µg/ml a plocha pod krivkou časového priebehu plazmatickej koncentrácie počas 24-hodinového intervalu dávkovania (AUC) dosahovala úroveň 10,0 ± 3,1 µg•h/ml. Priemerná spodná plazmatická koncentrácia v ustálenom stave 24 hodín po podaní dávky bola rovná alebo väčšia než priemerná hodnota IC90 *in vitro* pre anti-HIV-1 aktivitu.

Systemová expozícia emtricitabínu nebola pri podávaní emtricitabínu s jedlom ovplyvnená.

Po podaní jedla u zdravých osôb sa pozorovali maximálne plazmatické koncentrácie približne 1 hodinu po podaní dávky tenofovir-afafenamidu podaného ako F/TAF (25 mg) alebo E/C/F/TAF (10 mg). Priemerné hodnoty C_{max} a AUC_{last} , (priemerná hodnota ± SD) v sýtom stave po podaní jednorazovej dávky 25 mg tenofovir-afafenamidu v Descovy dosahovali 0,21 ± 0,13 µg/ml a 0,25 ± 0,11 µg•h/ml, v uvedenom poradí. Priemerné hodnoty C_{max} a AUC_{last} po podaní jednorazovej dávky 10 mg tenofovir-afafenamidu v E/C/F/TAF dosahovali 0,21 ± 0,10 µg/ml a 0,25 ± 0,08 µg•h/ml, v uvedenom poradí.

V porovnaní so stavom nalačno malo podanie tenofovir-afafenamidu s jedlom s vysokým obsahom tukov (~800 kcal, 50 % tukov) za následok zníženie hodnoty C_{max} tenofovir-afafenamidu (15 – 37 %) a zvýšenie hodnoty AUC_{last} (17 – 77 %).

Distribúcia

Väzba emtricitabínu na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* bola < 4 % a nebola závislá od koncentrácie v rozmedzí 0,02 – 200 µg/ml. Pri maximálnej plazmatickej koncentrácii bol priemerný pomer koncentrácie lieku v plazme a krvi ~1,0 a priemerný pomer koncentrácie lieku v spermiách a plazme bol ~4,0.

Väzba tenofoviru na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* je < 0,7 % a nie je závislá od koncentrácie v rozmedzí 0,01 – 25 µg/ml. Väzba tenofovir-afafenamidu na ľudské plazmatické proteíny *ex vivo* vo vzorkách odobratých počas klinických štúdií bola približne 80 %.

Biotransformácia

In vitro štúdie naznačujú, že emtricitabín nie je inhibítorom ľudských enzýmov CYP. Po podaní [¹⁴C]-emtricitabínu sa zistilo vylúčenie celej dávky emtricitabínu v moči (~86 %) a stolici (~14 %). Trinásť percent dávky sa zistilo v moči vo forme troch predpokladaných metabolitov.

Biotransformácia emtricitabínu zahŕňa oxidáciu tiolovej skupiny na formu 3'-sulfoxid diastereomérov (približne 9 % dávky) a konjugáciu s kyselinou glukurónovou na formu 2'-O-glukuronidu (približne 4 % dávky). Neboli identifikované žiadne iné metabolity.

Metabolizmus je hlavnou dráhou eliminácie tenofovir-afafenamidu u ľudí a tvorí > 80 % z perorálnej dávky. *In vitro* štúdie preukázali, že tenofovir-afafenamid sa metabolizuje na tenofovir (hlavný metabolit) prostredníctvom katepsínu A v PBMC (vrátane lymfocytov a iných cieľových buniek HIV) a makrofágoch a prostredníctvom karboxylesterázy-1 v hepatocytoch. *In vivo* sa tenofovir-afafenamid hydrolyzuje v bunkách na tenofovir (hlavný metabolit), ktorý sa fosforyluje na aktívny metabolit tenofovirdifosfát. V klinických štúdiách s ľuďmi mala perorálna dávka 10 mg tenofovir-afafenamidu (podávaného s emtricitabínom a elvitegravirom a kobicistátom) za následok > 4-násobne vyššie koncentrácie tenofovirdifosfátu v PBMC a o > 90 % nižšie koncentrácie tenofoviru v plazme v porovnaní s perorálnou dávkou 245 mg tenofovir-dizoproxililu (ako fumarát) (podávaného s emtricitabínom a elvitegravirom a kobicistátom).

In vitro sa tenofovir-afafenamid nemetabolizuje prostredníctvom CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6. Tenofovir-afafenamid sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 iba minimálne. Po súbežnom podaní so stredne účinným detekčným induktorom enzýmu CYP3A efavirenzom nedošlo k výraznému ovplyvneniu expozície tenofovir-afafenamidu. Po podaní tenofovir-afafenamidu vykazovala plazmatická [¹⁴C]-rádioaktivita časovo závislý profil, pričom prevládajúcou formou počas prvých niekoľkých hodín bol tenofovir-afafenamid a po zvyšný čas kyselina močová.

Eliminácia

Emtricitabín sa primárne vylučuje obličkami s kompletným výt'azkom dávky získaným z moču (približne 86 %) a stolice (približne 14 %). Trinásť percent dávky emtricitabínu sa znovu získalo v moči vo forme troch metabolitov. Systémový klírens emtricitabínu je v priemere 307 ml/min. Eliminačný polčas emtricitabínu je po perorálnom podaní približne 10 hodín.

Renálne vylučovanie nezmeneného tenofovir-afafenamidu predstavuje sekundárnu dráhu, pričom v moči sa eliminuje < 1 % z dávky. Tenofovir-afafenamid sa eliminuje hlavne po metabolizovaní na tenofovir. Tenofovir-afafenamid a tenofovir majú medián plazmatického polčasu na úrovni 0,51 a 32,37 hodiny, v uvedenom poradí. Tenofovir sa eliminuje renálne prostredníctvom glomerulárnej filtrácie aj aktívnej tubulárnej sekrécie.

Farmakokinetika v špeciálnych populáciách

Vek, pohlavie a etnikum

Pre emtricitabín alebo tenofovir-afafenamid sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v dôsledku veku, pohlavia alebo etnika.

Pediatrická populácia

Expozície emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu (podávaných s elvitegravirom a kobicistátom) dosahované u 24 pediatrických pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávané s elvitegravirom a kobicistátom v štúdií GS-US-292-0106, boli podobné expozíciám dosahovaným u predtým neliečených dospelých (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu u dospievajúcich a dospelých predtým neliečených antiretrovírusovými liekmi

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

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-afafenamidfumarát

FTC = emtricitabín; TAF = tenofovir-afafenamidfumarát; TFV = tenofovir

Uvedené údaje predstavujú priemerné hodnoty (%CV).

a n = 24 dospievajúcich (GS-US-292-0106), n = 19 dospelých (GS-US-292-0102)

b n = 23 dospievajúcich (GS-US-292-0106), populačná FK analýza.)

c n = 539 (TAF) alebo 841 (TFV) dospelých (GS-US-292-0111 a GS-US-292-0104, populačná FK analýza)

Porucha funkcie obličiek

Medzi zdravými osobami a pacientmi s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl \geq 15 ml/min a $<$ 30 ml/min) v štúdií tenofovir-afafenamidu v 1. fáze sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach tenofovir-afafenamidu ani tenofoviru. V samostatnej štúdií samotného emtricitabínu v 1. fáze bola priemerná systémová expozícia emtricitabínu vyššia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl $<$ 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) než u jedincov s normálnou funkciou obličiek (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu nebola stanovená u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl \geq 15 ml/min a $<$ 30 ml/min).

Expozícia emtricitabínu a tenofoviru u 12 pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný CrCl $<$ 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-afafenamid v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (E/C/F/TAF) v štúdií GS-US-292-1825, bola významne vyššia než u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze neboli pozorované žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike tenofovir-afafenamidu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-afafenamid v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (pozri časť 4.8).

Neexistujú žiadne farmakokinetické údaje o emtricitabíne alebo tenofovir-afafenamide u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný CrCl $<$ 15 ml/min), ktorí nie sú na dlhodobej hemodialýze. Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu nebola u týchto pacientov stanovená.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu sa neštudovali u pacientov s poruchou funkcie pečene, emtricitabín sa však významne nemetabolizuje pečevnými enzýmami, a preto má byť vplyv poruchy funkcie pečene obmedzený.

Klinicky významné zmeny vo farmakokinetike tenofovir-afafenamidu alebo jeho metabolitu tenofoviru sa nepozorovali u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sú celkové plazmatické koncentrácie tenofovir-afafenamidu a tenofoviru nižšie ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. Po korekcii väzby na proteíny sú plazmatické koncentrácie neviazaného (voľného) tenofovir-afafenamidu pri ťažkej poruche funkcie pečene podobné ako pri normálnej funkcii pečene.

Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu neboli dostatočne vyhodnotené u pacientov súbežne infikovaných HBV a/alebo HCV.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje pre emtricitabín získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej a vývojovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Emtricitabín vykazoval nízky karcinogénny potenciál u myši a potkanov.

Predklinické štúdie tenofovir-afafenamidu u potkanov a psov odhalili, že primárnymi cieľovými orgánmi postihovanými toxicitou sú kosti a obličky. Toxicita voči kostiam sa pozorovala ako znížená hodnota BMD u potkanov a psov pri expozíciách tenofovirusu najmenej štyrikrát vyšších než tie, ktoré sa očakávajú po podaní Descovy. Minimálna infiltrácia histiocytov bola prítomná v očiach psov pri expozíciách tenofovir-afafenamidu a tenofovirusu približne 4- a 17-krát vyšších, v uvedenom poradí, ako tie, ktoré sa očakávajú po podaní Descovy.

V klasických analýzach genotoxicity nebol tenofovir-afafenamid mutagénny ani klastogénny.

Keďže u potkanov a myši dochádza k nižšej expozícii tenofovirusu po podaní tenofovir-afafenamidu než po podaní tenofovir-dizoproxilfumarátu, peri-postnatálna štúdia u potkanov a štúdie karcinogenity sa vykonali iba s tenofovir-dizoproxilfumarátom. Na základe obvyklých štúdií karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej a vývojovej toxicity sa neodhalilo žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne účinky na párenie, fertilitu, graviditu ani fetálne parametre. V štúdii peri-postnatálnej toxicity však tenofovir-dizoproxilfumarát v dávkach toxických pre matku redukoval index životaschopnosti a telesnej hmotnosť mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Magnéziumstearát

Filmový obal

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý
Makrogol 3350
Mastenec
Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým závitom, detským bezpečnostným viečkom a vložkou z indukčne aktivovanej hliníkovej fólie s obsahom 30 filmom obalených tabliet. Každá fľaša obsahuje silikagélové vysúšadlo a polyesterovú vatú.

K dispozícii sú nasledovné veľkosti balenia: škatule s 1 fľašou po 30 filmom obalených tabliet a škatule so 60 (2 fľaše po 30) a 90 (3 fľaše po 30) filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. apríla 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Descovy 200 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafenamidu.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Modrá, filmom obalená tableta obdĺžnikového tvaru s rozmermi 12,5 mm x 6,4 mm, ktorá má na jednej strane vtláčené slovo „GSI“ a na druhej strane „225“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Descovy je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg), ktorí sú infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) (pozri časti 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu musí začať lekár so skúsenosťami s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší, s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg
Descovy sa má podávať podľa pokynov v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Dávka Descovy podľa tretej látky v liečebnom režime HIV

| Dávka Descovy | Tretia látka v liečebnom režime HIV (pozri časť 4.5) |
|-----------------------------------|---|
| Descovy 200/10 mg jedenkrát denne | atazanavir s ritonavírom alebo kobicistátom darunavir s ritonavírom alebo kobicistátom ¹ lopinavir s ritonavírom |
| Descovy 200/25 mg jedenkrát denne | dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapín, rilpivirín, raltegravir |

¹ Descovy 200/10 mg v kombinácii s darunavírom 800 mg a kobicistátom 150 mg, podávané ako kombinovaná tableta s pevnou dávkou, sa študoval u predtým neliečených pacientov, pozri časť 5.1.

Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Descovy do 18 hodín od zvyčajného času užívania, má ju užiť čo najskôr a ďalej pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme. Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Descovy o viac ako 18 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme.

Ak pacient vracia do 1 hodiny od užitia Descovy, má užiť ďalšiu tabletu.

Starší pacienti

U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Descovy (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U dospelých ani dospievajúcich (vo veku najmenej 12 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg) s odhadovaným klírensom kreatinínu (CrCl) ≥ 30 ml/min sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Descovy. U pacientov, u ktorých odhadovaný CrCl počas liečby klesne pod 30 ml/min, sa má liečba liekom Descovy prerušiť (pozri časť 5.2).

U dospelých pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný CrCl < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Descovy. Liečbe liekom Descovy sa však má u týchto pacientov vo všeobecnosti vyhýbať, možno ju však použiť, ak potenciálne prínosy prevyšujú potenciálne riziká (pozri časti 4.4 a 5.2). V dňoch hemodialýzy sa má Descovy podávať po dokončení hemodialyzačnej liečby.

Liečbe liekom Descovy sa má vyhýbať u pacientov s odhadovaným CrCl ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min, alebo < 15 ml/min u týchto pacientov, ktorí nie sú na dlhodobej hemodialýze, pretože bezpečnosť Descovy nebola v týchto populáciách stanovená.

K dispozícii nie sú žiadne údaje, na základe ktorých by bolo možné odporučiť dávku u detí vo veku do 18 rokov s koncovým štádiom ochorenia obličiek.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Descovy.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Descovy u detí vo veku do 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou < 35 kg neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Descovy sa má užívať perorálne, jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Filmom obalená tableta sa nemá rozhrýzť, rozdrviť ani rozdeliť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Pacienti súbežne infikovaní HIV a vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C liečených antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných nežiaducich účinkov na pečeň.

Bezpečnosť a účinnosť Descovy u pacientov súbežne infikovaných HIV-1 a vírusom hepatitídy C (HCV) neboli stanovené.

Tenofovir-alafenamid je aktívny voči vírusu hepatitídy B (HBV). Ukončenie liečby Descovy u pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV sa môže spájať so závažnými akútnymi exacerbáciami hepatitídy. Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV, u ktorých sa ukončí liečba Descovy, sa majú

dôkladne sledovať na základe klinických a laboratórných vyšetrení najmenej niekoľko mesiacov po ukončení liečby.

Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Descovy u pacientov s významnými ochoreniami pečene neboli stanovené (pozri časti 4.2 a 5.2).

U pacientov s existujúcou pečevnou dysfunkciou vrátane chronickej aktívnej hepatitídy je počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) zvýšená frekvencia abnormalít funkcie pečene a majú byť sledovaní podľa štandardného postupu. Ak sa u takýchto pacientov preukáže zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zväžiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Medzi relevantné príklady patria cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba.

V prípade imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), hlásený čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto účinky sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Pacienti s HIV-1 vykazujúcim mutáciou

Descovy sa nemá podávať pacientom s HIV-1 vykazujúcim mutáciu K65R, ktorí boli predtým liečení antiretrovírusovými liekmi (pozri časť 5.1).

Terapia trojkombináciou nukleozidov

Pri kombinácii tenofovir-dizoproxil s lamivudínom a abakavirom, ako aj s lamivudínom a didanozínom v režime jedenkrát denne bola hlásená vysoká miera virologického zlyhania a výskytu rezistencie v skorej fáze liečby. Preto je možné, že sa budú pozorovať rovnaké problémy pri podávaní Descovy s tretím nukleozidovým analógom.

Oportúnne infekcie

U pacientov, ktorí dostávajú Descovy alebo inú antiretrovirovú terapiu, sa môžu naďalej rozvíjať oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcií, a preto musia zostať pod dôkladným klinickým dohľadom lekára, skúseným v liečbe pacientov s HIV pridruženými chorobami.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Nefrotoxicita

Nie je možné vylúčiť potenciálne riziko nefrotoxicity vyplývajúce z chronickej expozície nízkym hladinám tenofoviru ako dôsledok podávania tenofovir-alafenamidu (pozri časť 5.3).

Pacienti s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze

Liečbe liekom Descovy sa má vo všeobecnosti vyhýbať u dospelých s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhľadovaný CrCl < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze, možno ju však použiť, ak potenciálne prínosy prevyšujú potenciálne riziká (pozri časť 4.2). V štúdií s emtricitabínom + tenofovir-alafenamidom v kombinácii s elvitegravirom + kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (E/C/F/TAF) u dospelých s infekciou HIV-1 s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhľadovaný CrCl < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze sa udržala účinnosť počas 48 týždňov, expozícia emtricitabínu však bola významne vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Aj keď neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky, dôsledky zvýšenej expozície emtricitabínu ostávajú nejasné (pozri časti 4.8 a 5.2).

Súbežné podávanie iných liekov

Descovy sa neodporúča podávať súbežne s niektorými antikonvulzívmi (napr. karbamazepínom, oxkarbazepínom, fenobarbitálom a fenytoínom), antimykobakteriálnymi liekmi (napr. rifampicínom, rifabutínom, rifapentínom), ľubovníkom bodkovaným a inhibítormi HIV proteázy (PI) inými než je atazanavir, lopinavir a darunavir (pozri časť 4.5).

Descovy sa nesmie podávať súbežne s liekmi obsahujúcimi tenofovir-alafenamid, tenofovir-dizoproxil, emtricitabín, lamivudín ani adefovir-dipivoxil.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Descovy sa nesmie podávať súbežne s liekmi obsahujúcimi tenofovir-afafenamid, tenofovir-dizoproxil, emtricitabín, lamivudín ani adefovir-dipivoxil.

Emtricitabín

In vitro a klinické farmakokinetické štúdie liekových interakcií ukázali, že pravdepodobnosť interakcií emtricitabínu s inými liekmi sprostredkovaných CYP je nízka. Súbežné podávanie emtricitabínu s liekmi, ktoré sa vylučujú aktívnou tubulárnou sekréciou, môže zvyšovať koncentrácie emtricitabínu, a/alebo súbežne podávaného lieku. Lieky, ktoré znižujú renálnu funkciu, môžu zvyšovať koncentrácie emtricitabínu.

Tenofovir-afafenamid

Tenofovir-afafenamid sa transportuje prostredníctvom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Lieky, ktoré silne ovplyvňujú aktivitu P-gp a BCRP, môžu spôsobiť zmeny absorpcie tenofovir-afafenamidu. V prípade liekov, ktoré indukujú aktivitu P-gp (napr. rifampicín, rifabutín, karbamazepín, fenobarbitál), sa očakáva zníženie absorpcie tenofovir-afafenamidu, následkom čoho je zníženie plazmatických koncentrácií tenofovir-afafenamidu, ktoré môže viesť k strate terapeutického účinku Descovy a k vzniku rezistencie. Pri súbežnom podávaní Descovy s inými liekmi, ktoré inhibujú P-gp a aktivitu BCRP (napr. kobicistát, ritonavir, ciklosporín), sa očakáva zvýšenie absorpcie a plazmatickej koncentrácie tenofovir-afafenamidu. Na základe údajov zo štúdie *in vitro* sa pri súbežnom podávaní tenofovir-afafenamidu a inhibítorov xantínoxidázy (napr. febuxostatu) neočakáva zvýšenie systémovej expozície tenofoviru *in vivo*.

Tenofovir-afafenamid nie je inhibítorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 *in vitro*. Nie je ani inhibítorom ani induktorom CYP3A *in vivo*. Tenofovir-afafenamid je substrátom OATP1B1 a OATP1B3 *in vitro*. Distribúciu tenofovir-afafenamidu v tele môže ovplyvniť aktivita OATP1B1 a OATP1B3.

Iné interakcie

Tenofovir-afafenamid nie je inhibítorom ľudskej uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy (UGT) 1A1 *in vitro*. Nie je známe, či je tenofovir-afafenamid inhibítorom iných UGT enzýmov. Emtricitabín neinhiboval glukuronidačnú reakciu nešpecifického substrátu UGT *in vitro*.

Interakcie medzi zložkami Descovy a možnými, súbežne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 2 (nárast je označený ako „↑“, pokles ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“). Opísané interakcie sa zakladajú na štúdiách vykonaných s Descovy alebo jednotlivými zložkami Descovy a/alebo s ich kombináciou, alebo sú potenciálnymi liekovými interakciami, ktoré sa môžu vyskytnúť s Descovy.

Tabuľka 2: Interakcie medzi jednotlivými zložkami Descovy a inými liekmi

| Liek podľa terapeutick ¹ oblasti | Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min} ² | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Descovy |
|--|--|---|
| ANTIINFECTÍVA | | |
| Antimykotiká | | |
| ketokonazol itakonazol | Interakcia so žiadnou zložkou Descovy sa neskúmala. Očakáva sa, že súbežné podávanie ketokonazolu alebo itrakonazolu, ktoré sú silnými inhibítormi P-gp, zvýši plazmatické koncentrácie tenofovir-afafenamidu. | Odporúčaná dávka Descovy je 200/10 mg jedenkrát denne. |

| Liek podľa terapeutickej oblasti ¹ | Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min} ² | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Descovy |
|---|--|--|
| flukonazol isavukonazol | Interakcia so žiadnou zložkou Descovy sa neskúmala. Súbežné podávanie flukonazolu alebo isavukonazolu môže zvýšiť plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu. | Dávka Descovy sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |
| Antimykobakteriálne lieky | | |
| rifabutín rifampicín rifapentín | Interakcia so žiadnou zložkou Descovy sa neskúmala. Súbežné podávanie rifampicínu, rifabutínu a rifapentínu ktoré sú induktormi P-gp, môže znížiť plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu následkom čoho môže byť strata terapeutického účinku a vznik rezistencie. | Súbežné podávanie Descovy a rifabutínu, rifampicínu alebo rifapentínu sa neodporúča. |
| Lieky proti vírusu hepatitídy C | | |
| ledipasvir (90 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne), emtricitabín (200 mg jedenkrát denne)/tenofovir-alafenamid (10 mg jedenkrát denne) ³ | Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C _{max} : ↑ 65 % C _{min} : ↑ 93 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 29 % GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↑ 48 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66 % Emtricitabín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | Nie je potrebná žiadna úprava dávky ledipasviru alebo sofosbuviru. Dávka Descovy sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |

| Liek podľa terapeutick ^e j oblasti ¹ | Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min} ² | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Descovy |
|---|---|--|
| ledipasvir (90 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne), emtricitabín (200 mg jedenkrát denne)/tenofovir-afafenamid (25 mg jedenkrát denne) ⁴ | <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir-afafenamid: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔</p> | Nie je potrebná žiadna úprava dávky ledipasviru alebo sofosbuviru. Dávka Descovy sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |
| sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne)/velpatasvir (100 mg jedenkrát denne), emtricitabín (200 mg jedenkrát denne)/tenofovir-afafenamid (10 mg jedenkrát denne) ³ | <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 30 % C_{min}: ↑ 60 %</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir-afafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20 %</p> | Nie je potrebná žiadna úprava dávky sofosbuviru, velpatasviru alebo voxilapreviru. Dávka Descovy sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |

| Liek podľa terapeutick ^e j oblasti ¹ | Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min} ² | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Descovy |
|---|--|--|
| sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg jedenkrát denne) ⁷ /emtricitabín (200 mg jedenkrát denne)/tenofovir-alafenamid (10 mg jedenkrát denne) ³ | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27 %</p> <p>GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 171 % C_{min}: ↑ 350 % C_{max}: ↑ 92 %</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21 %</p> | |
| sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg jedenkrát denne) ⁷ /emtricitabín (200 mg jedenkrát denne)/tenofovir-alafenamid (25 mg jedenkrát denne) ⁴ | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007, metabolit sofosbuviru: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir-alafenamid: AUC: ↑ 52 % C_{max}: ↑ 32 %</p> | Nie je potrebná žiadna úprava dávky sofosbuviru, velpatasviru alebo voxilapreviru. Dávka Descovy sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |

| Liek podľa terapeutickej oblasti ¹ | Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min} ² | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Descovy |
|--|---|--|
| ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY | | |
| Inhibítory HIV proteázy | | |
| atazanavir/kobicistát (300 mg/150 mg jedenkrát denne), tenofovir-afafenamid (10 mg) | Tenofovir-afafenamid: AUC: ↑ 75 % C _{max} : ↑ 80 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Odporúčaná dávka Descovy je 200/10 mg jedenkrát denne. |
| atazanavir/ritonavir (300/100 mg jedenkrát denne), tenofovir-afafenamid (10 mg) | Tenofovir-afafenamid: AUC: ↑ 91 % C _{max} : ↑ 77 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Odporúčaná dávka Descovy je 200/10 mg jedenkrát denne. |
| darunavir/kobicistát (800/150 mg jedenkrát denne), tenofovir-afafenamid (25 mg jedenkrát denne) ⁵ | Tenofovir-afafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224 % C _{max} : ↑ 216 % C _{min} : ↑ 221 % Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Odporúčaná dávka Descovy je 200/10 mg jedenkrát denne. |
| darunavir/ritonavir (800/100 mg jedenkrát denne), tenofovir-afafenamid (10 mg jedenkrát denne) | Tenofovir-afafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105 % C _{max} : ↑ 142 % Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Odporúčaná dávka Descovy je 200/10 mg jedenkrát denne. |
| lopinavir/ritonavir (800/200 mg jedenkrát denne), tenofovir-afafenamid (10 mg jedenkrát denne) | Tenofovir-afafenamid: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 119 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Odporúčaná dávka Descovy je 200/10 mg jedenkrát denne. |
| tipranavir/ritonavir | Interakcia so žiadnou zložkou Descovy sa neskúmala. Tipranavir/ritonavir vedú k indukcii P-gp. Pri používaní tipranaviru/ritonaviru v kombinácii s Descovy sa očakáva znížená expozícia tenofovir-afafenamidu. | Súbežné podávanie s Descovy sa neodporúča. |

| Liek podľa terapeutickej oblasti ¹ | Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min} ² | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Descovy |
|---|---|---|
| iné inhibítory proteázy | Účinok nie je známy. | Nie sú k dispozícii žiadne údaje, na základe ktorých by bolo možné odporúčať dávkovanie pre súbežné podávanie s inými inhibítormi proteázy. |
| Iné HIV antiretrovirové lieky | | |
| dolutegravir (50 mg jedenkrát denne), tenofovir-alafenamid (10 mg jedenkrát denne) ³ | Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Odporúčaná dávka Descovy je 200/25 mg jedenkrát denne. |
| rilpivirín (25 mg jedenkrát denne), tenofovir-alafenamid (25 mg jedenkrát denne) | Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirín: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Odporúčaná dávka Descovy je 200/25 mg jedenkrát denne. |
| efavirenz (600 mg jedenkrát denne), tenofovir-alafenamid (40 mg jedenkrát denne) ⁴ | Tenofovir-alafenamid: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 22 % | Odporúčaná dávka Descovy je 200/25 mg jedenkrát denne. |
| maraviroc nevirapín raltegravir | Interakcia so žiadnou zložkou Descovy sa neskúmala. Neočakáva sa vplyv maravirocu, nevirapínu alebo raltegraviru na expozíciu tenofovir-alafenamidu ani vplyv na metabolické a vylučovacie dráhy súvisiace s maravirocom, nevirapínom alebo raltegravírom. | Odporúčaná dávka Descovy je 200/25 mg jedenkrát denne. |
| ANTI-KONVULZÍVA | | |
| oxkarbazepín fenobarbitál fenytoín | Interakcia so žiadnou zložkou Descovy sa neskúmala. Súbežné podávanie oxkarbazepínu, fenobarbitálu alebo fenytoínu, ktoré sú induktormi P-gp, môže znížiť plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu následkom čoho môže byť strata terapeutického účinku a vznik rezistencie. | Súbežné podávanie Descovy a oxkarbazepínu, fenobarbitálu alebo fenytoínu sa neodporúča. |
| karbamazepín (titrovaný zo 100 mg na 300 mg dvakrát denne), emtricitabín/tenofovir-alafenamid (200 mg/25 mg jedenkrát denne) ^{5,6} | Tenofovir-alafenamid: AUC: ↓ 55 % C _{max} : ↓ 57 % Súbežné podávanie karbamazepínu a induktorov P-gp znižuje plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu následkom čoho môže byť strata terapeutického účinku a vznik rezistencie. | Súbežné podávanie Descovy a karbamazepínu sa neodporúča. |

| Liek podľa terapeutickej oblasti ¹ | Účinky na hladiny lieku. Priemerná percentuálna zmena hodnôt AUC, C _{max} , C _{min} ² | Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Descovy |
|--|--|---|
| ANTIDEPRESÍVA | | |
| sertralín (50 mg jedenkrát denne), tenofovir-afafenamid (10 mg jedenkrát denne) ³ | Tenofovir-afafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralín: AUC: ↑ 9 % C _{max} : ↑ 14 % | Nie je potrebná žiadna úprava dávky sertralínu. Dávka Descovy sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |
| BYLINKOVÉ PRODUKTY | | |
| ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>) | Interakcia so žiadnou zložkou Descovy sa neskúmala. Súbežné podávanie ľubovníka bodkovaného, ktorý je induktorom P-gp, môže znížiť plazmatické koncentrácie tenofovir-afafenamidu následkom čoho môže byť strata terapeutického účinku a vznik rezistencie. | Súbežné podávanie Descovy s ľubovníkom bodkovaným sa neodporúča. |
| IMUNOSUPRESÍVA | | |
| cyklosporín | Interakcia so žiadnou zložkou Descovy sa neskúmala. Očakáva sa, že súbežné podávanie cyklosporínu, ktorý je silným inhibítorom P-gp, zvýši plazmatické koncentrácie tenofovir-afafenamidu. | Odporúčaná dávka Descovy je 200/10 mg jedenkrát denne. |
| PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA | | |
| norgestimát (0,180/0,215/0,250 mg jedenkrát denne), etinylestradiol (0,025 mg jedenkrát denne), emtricitabín/tenofovir-afafenamid (200/25 mg jedenkrát denne) ⁵ | Norelgestromín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | Nie je potrebná žiadna úprava dávky norgestimátu/etinylestradiolu. Dávka Descovy podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |
| SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ | | |
| perorálne podávaný midazolam (2,5 mg jednorazová dávka), tenofovir-afafenamid (25 mg jedenkrát denne) | Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | Nie je potrebná žiadna úprava dávky midazolamu. Dávka Descovy sa stanoví podľa súbežne podávaného antiretrovirotika (pozri časť 4.2). |
| intravenózne podávaný midazolam (1 mg jednorazová dávka), tenofovir-afafenamid (25 mg jedenkrát denne) | Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | |

¹ Ak sú k dispozícii dávky, sú to dávky použité v klinických interakčných štúdiách.

² Keď sú k dispozícii údaje zo štúdií liekových interakcií.

³ Štúdia vykonaná s kombinovanou tabletou s pevnou dávkou elvitegraviru/kobicistátu/emtricitabínu/tenofovir-afafenamidu.

⁴ Štúdia vykonaná s kombinovanou tabletou s pevnou dávkou emtricitabínu/rilpivirínu/tenofovir-afafenamidu.

⁵ Štúdia vykonaná s Descovy.

⁶ Emtricitabín/tenofovir-afafenamid sa užíval v tejto štúdií s jedlom.

⁷ Štúdiá vykonaná s dodatočným voxilaprevirom v dávke 100 mg na dosiahnutie expozícií voxilapreviru očakávaných u pacientov infikovaných vírusom HCV.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U gravidných žien sa neuskutočnili žiadne adekvátne a riadne kontrolované štúdie s Descovy ani s jeho zložkami. Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití tenofovir-alfenamidu u gravidných žien. Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 exponovaných gravidít) však nepoukazuje na malformačnú ani fetálnu/neonatálnu toxicitu spojenú s emtricitabínom.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky emtricitabínu z hľadiska parametrov fertility, gravidity, fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja. Štúdie tenofovir-alfenamidu na zvieratách nepreukázali žiadny dôkaz škodlivých účinkov z hľadiska parametrov fertility, gravidity ani fetálneho vývoja (pozri časť 5.3).

Descovy sa má používať počas gravidity, len ak potenciálny prínos zdôvodňuje jej potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tenofovir-alfenamid vylučuje do ľudského mlieka. Emtricitabín sa vylučuje do ľudského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že tenofovir sa vylučuje do materského mlieka.

Nie sú dostatočné informácie o účinkoch emtricitabínu a tenofoviru u novorodencov/dojčiat, preto sa Descovy nemá užívať počas dojčenia.

Odporúča sa, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností nedojčili svoje deti, aby sa zabránilo prenosu HIV na dieťa.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilitate získané počas používania Descovy u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky emtricitabínu a tenofovir-alfenamidu na párenie ani parametre fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti majú byť informovaní, že počas liečby s Descovy sa hlásili závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Vyhodnotenie nežiaducich účinkov sa zakladá na údajoch o bezpečnosti získaných v rámci všetkých štúdií fázy 2 a 3, v ktorých 3 112 HIV-1 infikovaných pacientov dostávalo lieky obsahujúce emtricitabín a tenofovir-alfenamid, a na skúsenostiach po uvedení na trh. V klinických štúdiách vykonávaných s 866 predtým neliečenými dospelými pacientmi dostávajúcimi emtricitabín a tenofovir-alfenamid s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou obsahujúcej 150 mg elvitegraviru/150 mg kobicistátu/200 mg emtricitabínu/10 mg tenofovir-alfenamidu (ako fumarát) (E/C/F/TAF) počas 144 týždňov boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami hnačka (7 %), nevoľnosť (11 %) a bolesť hlavy (6 %).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky v tabuľke 3 sú uvedené podľa triedy orgánového systému a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Tabuľka 3: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií¹

| Frekvencia | Nežiaduca reakcia |
|---|--|
| <i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i> | |
| Menej časté: | anémia ² |
| <i>Psychické poruchy</i> | |
| Časté: | abnormálne sny |
| <i>Poruchy nervového systému</i> | |
| Časté: | bolesť hlavy, závrat |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i> | |
| Veľmi časté: | nevoľnosť |
| Časté: | hnačka, vracanie, bolesť brucha, plynatosť |
| Menej časté: | dyspepsia |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i> | |
| Časté: | vyrážka |
| Menej časté: | angioedém ^{3, 4} , pruritus, urtikária ⁴ |
| <i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i> | |
| Menej časté: | artralgia |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i> | |
| Časté: | únava |

¹ S výnimkou angioedému, anémie a urtikárie (pozri poznámky 2, 3 a 4) boli všetky nežiaduce reakcie identifikované v klinických štúdiách liekov obsahujúcich F/TAF. Frekvencie boli odvodené z klinických štúdií E/C/F/TAF fázy 3 vykonávaných s 866 predtým neliečenými dospelými pacientmi počas až 144 týždňov liečby (GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111).

² Táto nežiaduca reakcia sa v klinických štúdiách liekov obsahujúcich F/TAF nepozorovala, no bola identifikovaná v klinických štúdiách alebo po uvedení emtricitabínu na trh pri jeho použití s inými antiretrovírusovými liekmi.

³ Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná počas sledovania po uvedení liekov obsahujúcich emtricitabín na trh.

⁴ Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná počas dohľadu po uvedení liekov obsahujúcich tenofovir-alfafenamid na trh.

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), hlásený čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto účinky sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Zmeny lipidových parametrov

V štúdiách s predtým neliečenými pacientmi sa v 144. týždni sa v oboch liečených skupinách obsahujúcich tenofovir-alfafenamidfumarát a tenofovir-dizoproxilfumarát pozorovali zvýšenia lipidových parametrov nalačno oproti počiatočnej hodnote: celkového cholesterolu, priameho cholesterolu v lipoproteínoch s nízkou hustotou (LDL) a v lipoproteínoch s vysokou hustotou (HDL) a triglyceridov. Medián zvýšenia oproti počiatočnej hodnote týchto parametrov bol v 144. týždni väčší v skupine s E/C/F/TAF v porovnaní so skupinou s elvitegravírom 150 mg/kobicistátom 150 mg/emtricitabínom 200 mg/tenofovir-dizoproxilom (ako fumarátom) 245 mg (E/C/F/TDF) ($p < 0,001$ rozdiel medzi liečenými skupinami v celkovom cholesterolu, priamom LDL-cholesterole a HDL-cholesterole a triglyceridoch nalačno). Medián (Q1, Q3) zmeny oproti počiatočnej hodnote

v pomere celkového cholesterolu k HDL-cholesterolu v 144. týždni bol 0,2 (-0,3; 0,7) v skupine s E/C/F/TAF a 0,1 (-0,4; 0,6) v skupine s E/C/F/TDF ($p = 0,006$ rozdiel medzi liečenými skupinami).

V štúdií s pacientmi s virologickou supresiou, ktorí prechádzajú z emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu na Descovy pri ponechaní tretieho antiretrovirového lieku (štúdia GS-US-311-1089), bolo pozorované zvýšenie lipidových parametrov nalačno oproti začiatkovej hodnote: celkového cholesterolu, priameho cholesterolu LDL a triglyceridov v skupine s Descovy v porovnaní s malou zmenou v skupine s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom ($p \leq 0,009$ pre rozdiel medzi skupinami v zmenách oproti začiatkovej hodnote). V prípade mediánu hodnôt cholesterolu HDL a glukózy nalačno alebo v pomere celkového cholesterolu voči cholesterolu HDL nalačno v oboch liečebných skupinách v 96. týždni došlo len k malej zmene oproti začiatkovej hodnote. Žiadna zo zmien sa nepovažovala za klinicky relevantnú.

V štúdií s dospelými pacientmi s virologickou supresiou prechádzajúcich z abakaviru/lamivudínu na Descovy pri ponechaní tretieho antiretrovirového lieku (štúdia GS-US-311-1717) boli pozorované minimálne zmeny lipidových parametrov.

Metabolické parametre

Počas antiretrovirovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu sa vyhodnocovala počas 48 týždňov v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-0106), v ktorej HIV-1 infikovaní, predtým neliečení pediatrickí pacienti vo veku od 12 do < 18 rokov dostávali emtricitabín a tenofovir-afafenamid v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Bezpečnostný profil kombinácie emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu podávanej s elvitegravírom a kobicistátom u 50 dospievajúcich pacientov bol podobný ako u dospelých (pozri časť 5.1).

Iné osobitné populácie

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu sa vyhodnocovala počas 144 týždňov v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-0112), v ktorej 248 pacientov infikovaných HIV-1, ktorí boli buď predtým neliečení ($n = 6$), alebo mali virologickú supresiu ($n = 242$) s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie podľa Cockcroftovej-Gaultovej metódy [$eGFR_{CG}$]: 30 – 69 ml/min), dostávalo emtricitabín a tenofovir-afafenamid v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Bezpečnostný profil u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek bol podobný ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 5.1).

Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu sa vyhodnocovala počas 48 týždňov v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-1825) s jedným ramenom, v ktorej 55 pacientov infikovaných HIV-1 s virologickou supresiou s koncovým štádiom ochorenia obličiek ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) na dlhodobej hemodialýze dostávalo emtricitabín a tenofovir-afafenamid v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-afafenamid v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (pozri časť 5.2).

Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV

Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-afafenamid [E/C/F/TAF]) sa vyhodnocovala u 72 pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV dostávajúcich liečbu HIV v otvorenej klinickej štúdií (GS-US-292-1249) počas 48 týždňov, v ktorej pacienti prešli z iného režimu antiretrovirovej liečby

(ktorá zahŕňala tenofovir-dizoproxilfumarát [TDF] u 69 zo 72 pacientov) na E/C/F/TAF. Na základe týchto obmedzených údajov bol bezpečnostný profil emtricitabínu a tenofovir-alfenamidu v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou u pacientov so súbežnou infekciou HIV/HBV podobný ako u pacientov s monoinfekciou HIV-1 (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient musí byť sledovaný z dôvodu toxicity (pozri časť 4.8). Liečba predávkovania s Descovy zahŕňa všeobecné podporné opatrenia vrátane sledovania základných životných funkcií, ako aj pozorovanie klinického stavu pacienta.

Emtricitabín možno odstrániť hemodialýzou, ktorá odstráni približne 30 % dávky emtricitabínu v priebehu 3-hodinovej dialýzy začínajúcej do 1,5 hodiny od podania emtricitabínu. Tenofovir sa účinne odstraňuje hemodialýzou s koeficientom extrakcie približne 54 %. Nie je známe, či emtricitabín alebo tenofovir možno odstrániť peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotikum na systémové použitie; antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie. ATC kód: J05AR17.

Mechanizmus účinku

Emtricitabín je nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI) a nukleozidový analóg 2'-deoxycytidínu. Emtricitabín sa fosforyluje celulóznymi enzýmami na emtricitabíntrifosfát. Emtricitabíntrifosfát inhibuje replikáciu HIV jeho integráciou do vírusovej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) prostredníctvom HIV reverznej transkriptázy (RT), ktorá má za následok prerušenie DNA reťazca. Emtricitabín vykazuje aktivitu proti HIV-1, HIV-2 a HBV.

Tenofovir-alfenamid je nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (NtRTI) a fosfonamidátový prekurzor tenofoviru (analóg 2'-deoxyadenozinmonofosfátu). Tenofovir-alfenamid preniká do buniek a z dôvodu zvýšenej plazmatickej stability a vnútrobunkovej aktivácie cez hydrolyzu prostredníctvom katepsínu A je tenofovir-alfenamid účinnejší než tenofovir-dizoproxilfumarát pri zvyšovaní koncentrácie tenofoviru v mononukleárných bunkách periférnej krvi (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) alebo v cieľových bunkách HIV vrátane lymfocytov a makrofágov. Vnútrobunkový tenofovir sa následne fosforyluje na farmakologicky aktívny metabolit tenofovirdifosfát. Tenofovirdifosfát inhibuje replikáciu HIV jeho integráciou do vírusovej DNA prostredníctvom HIV RT, ktorá má za následok prerušenie DNA reťazca.

Tenofovir vykazuje aktivitu proti HIV-1, HIV-2 a HBV.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Emtricitabín a tenofovir-alfenamid vykazovali synergistickú antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre. Pri kombinácii emtricitabínu alebo tenofovir-alfenamidu s inými antiretrovirotikami sa nepozoroval žiadny antagonizmus.

Antivírusová aktivita emtricitabínu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkových líniiach, bunkovej línii MAGI CCR5 a PBMC. Hodnoty 50 %-nej účinnej koncentrácie (EC_{50}) emtricitabínu boli v rozsahu od 0,0013 do 0,64 μM . Emtricitabín vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti HIV-1 kmeňom A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} boli v rozsahu od 0,007 do 0,075 μM) a vykazoval kmeňovo špecifickú aktivitu proti HIV-2 (hodnoty EC_{50} boli v rozsahu od 0,007 do 1,5 μM).

Antivírusová aktivita tenofovir-alfafenamidu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 podtypu B bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkových líniiach, PBMC, primárnych monocytových/makrofágových bunkách a v lymfocytoch $CD4^+$ -T. Hodnoty EC_{50} tenofovir-alfafenamidu boli v rozsahu od 2,0 do 14,7 nM. Tenofovir-alfafenamid vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti všetkým HIV-1 skupinám (M, N a O) vrátane podtypov A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} boli v rozsahu od 0,10 do 12,0 nM) a vykazoval kmeňovo špecifickú aktivitu proti HIV-2 (hodnoty EC_{50} boli v rozsahu od 0,91 do 2,63 nM).

Rezistencia

In vitro

Znížená citlivosť na emtricitabín súvisí s mutáciami M184V/I v HIV-1 RT.

Izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou voči tenofovir-alfafenamidu exprimujú mutáciu K65R v HIV-1 RT. Okrem toho sa prechodne pozorovala mutácia K70E v HIV-1 RT.

U predtým neliečených pacientov

V zlúčenej analýze pacientov predtým neliečených antiretrovírusovými liekmi dostávajúcich emtricitabín a tenofovir-alfafenamid (10 mg) podávané s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou v štúdiách fázy 3 GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 sa určovanie genotypu vykonávalo na plazmatických izolátoch HIV-1 od všetkých pacientov s hladinou HIV-1 RNA ≥ 400 kópií/ml pri potvrdenom virologickom zlyhaní, v 144. týždni alebo v čase predčasného ukončenia užívania skúšaného lieku. Až do 144. týždňa sa pozoroval rozvoj jednej alebo viacerých primárnych mutácií spojených s rezistenciou voči emtricitabínu, tenofovir-alfafenamidu alebo elvitegraviru pri izolátoch HIV-1 od 12 z 22 pacientov s použiteľnými genotypovými údajmi z párovaných izolátov na začiatku liečby a pri zlyhaní liečby E/C/F/TAF (12 z 886 pacientov [1,4 %]) v porovnaní s 12 z 20 izolátov pri zlyhaní liečby od pacientov s použiteľnými genotypovými údajmi v skupine s E/C/F/TDF (12 z 867 pacientov [1,4 %]). V skupine s E/C/F/TAF vznikli mutácie M184V/I (n = 11) a K65R/N (n = 2) v RT a T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) a N155H (n = 2) v integráze. V izolátoch HIV-1 od 12 pacientov s vyvinutou rezistenciou v skupine E/C/F/TDF vznikli mutácie M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) a L210W (n = 1) v RT a E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) a N155H/S (n = 3) v integráze. V prípade väčšiny izolátov HIV-1 od pacientov v oboch liečených skupinách, u ktorých vznikli mutácie v integráze spôsobujúce rezistenciu voči elvitegraviru, vznikli aj mutácie v RT spôsobujúce rezistenciu voči emtricitabínu.

U pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV

V klinickej štúdii s pacientmi infikovanými HIV s virologickou supresiou, ktorí boli súbežne infikovaní chronickou hepatitídou B a ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-alfafenamid podávané spolu s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (E/C/F/TAF) počas 48 týždňov (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacienti vyhoveli kritériám na analýzu rezistencie. U týchto 2 pacientov nebola identifikovaná vo vírusoch HIV-1 ani HBV žiadna substitúcia aminokyselín spojená s rezistenciou na niektorú zo zložiek E/C/F/TAF.

Skrížená rezistencia u predtým neliečených pacientov alebo pacientov s virologickou supresiou infikovaných HIV-1

Vírusy rezistentné voči emtricitabínu so substitúciou M184V/I boli skrížene rezistentné voči lamivudínu, ale zachovali si citlivosť voči didanozínu, stavudínu, tenofoviru a zidovudínu.

Mutácie K65R a K70E spôsobujú zníženú citlivosť voči abakaviru, didanozínu, lamivudínu, emtricitabínu a tenofoviru, ale zachovávajú citlivosť voči zidovudínu.

Vírus HIV-1 multirezistentný voči nukleozidom s mutáciou dvojitej inzercie T69S alebo s komplexom mutácií Q151M vrátane K65R vykazoval zníženú citlivosť voči tenofovir-afafenamidu.

Klinické údaje

Nevykonali sa žiadne štúdie účinnosti a bezpečnosti s Descovy u predtým neliečených pacientov.

Klinická účinnosť Descovy bola stanovená zo štúdií vykonávaných s emtricitabínom a tenofovir-afafenamidom podávanými s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou E/C/F/TAF.

Predtým neliečení pacienti infikovaní HIV-1

V štúdiách GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie buď 200 mg emtricitabínu a 10 mg tenofovir-afafenamidu (n = 866) jedenkrát denne, alebo 200 mg emtricitabínu a 245 mg tenofovir-dizoproxil (ako fumarát) (n = 867) jedenkrát denne, pričom oba boli podávané s elvitegravírom 150 mg a kobicistátom 150 mg vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Priemerný vek bol 36 rokov (rozsah: 18 – 76), 85 % tvorili muži, 57 % tvorili belosi, 25 % tvorili černosi a 10 % tvorili aziati. Devätnásť percent pacientov bolo identifikovaných ako hispánskeho/latinskoamerického pôvodu. Priemerná počiatočná plazmatická hladina HIV-1 RNA bola na úrovni 4,5 log₁₀ kópií/ml (rozsah: 1,3 – 7,0) a 23 % malo počiatočné vírusové záťaž na úrovni > 100 000 kópií/ml. Priemerný počiatočný počet buniek CD4+ bol na úrovni 427 buniek/mm³ (rozsah: 0 – 1 360) a 13 % malo počet buniek CD4+ na úrovni < 200 buniek/mm³.

E/C/F/TAF prejavili v 144. týždni štatistickú prevahu v dosiahnutí vírusovej záťaže HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s E/C/F/TDF. Percentuálny rozdiel bol 4,2 % (95 % IS: 0,6 % až 7,8 %). Zlúčené výsledky liečby po 48 a 144 týždňoch sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Zlúčené virologické výsledky štúdií GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 v 48. a 144. týždni^{a,b}

| | 48. týždeň | | 144. týždeň | |
|---|----------------------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|
| | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDFe (n = 867) | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDF (n = 867) |
| HIV-1 RNA < 50 kópií/ml | 92 % | 90 % | 84 % | 80 % |
| Rozdiel v liečbe | 2,0 % (95 % IS: -0,7 % až 4,7 %) | | 4,2 % (95 % IS: 0,6 % až 7,8 %) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml^c | 4 % | 4 % | 5 % | 4 % |
| Bez virologických údajov počas obdobia 48. alebo 144. týždňa | 4 % | 6 % | 11 % | 16 % |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z dôvodu nežiaducej udalosti alebo úmrtia ^d | 1 % | 2 % | 1 % | 3 % |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z iných dôvodov a posledná dostupná hladina HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^e | 2 % | 4 % | 9 % | 11 % |
| Chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného liečiva | 1 % | < 1 % | 1 % | 1 % |

| | 48. týždeň | | 144. týždeň | |
|--|----------------------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|
| | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDFe (n = 867) | E/C/F/TAF (n = 866) | E/C/F/TDF (n = 867) |
| Podiel (%) pacientov s hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml podľa podskupiny | | | | |
| Vek | | | | |
| < 50 rokov | 716/777 (92 %) | 680/753 (90 %) | 647/777 (83 %) | 602/753 (80 %) |
| ≥ 50 rokov | 84/89 (94 %) | 104/114 (91 %) | 82/89 (92 %) | 92/114 (81 %) |
| Pohlavie | | | | |
| muži | 674/733 (92 %) | 673/740 (91 %) | 616/733 (84 %) | 603/740 (81 %) |
| ženy | 126/133 (95 %) | 111/127 (87 %) | 113/133 (85 %) | 91/127 (72 %) |
| Rasa | | | | |
| černosi | 197/223 (88 %) | 177/213 (83 %) | 168/223 (75 %) | 152/213 (71 %) |
| iní ako černosi | 603/643 (94 %) | 607/654 (93 %) | 561/643 (87 %) | 542/654 (83 %) |
| Počiatočná vírusová záťaž | | | | |
| ≤ 100 000 kópií/ml | 629/670 (94 %) | 610/672 (91 %) | 567/670 (85 %) | 537/672 (80 %) |
| > 100 000 kópií/ml | 171/196 (87 %) | 174/195 (89 %) | 162/196 (83 %) | 157/195 (81 %) |
| Počiatočný počet buniek CD4+ | | | | |
| < 200 buniek/mm ³ | 96/112 (86 %) | 104/117 (89 %) | 93/112 (83 %) | 94/117 (80 %) |
| ≥ 200 buniek/mm ³ | 703/753 (93 %) | 680/750 (91 %) | 635/753 (84 %) | 600/750 (80 %) |
| HIV-1 RNA < 20 kópií/ml | 84,4 % | 84,0 % | 81,1 % | 75,8 % |
| Rozdiel v liečbe | 0,4 % (95 % IS: -3,0 % až 3,8 %) | | 5,4 % (95 % IS: 1,5 % až 9,2 %) | |

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-alaftenamid

E/C/F/TDF = elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát

- Obdobie 48. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 294. a 377. dňom (vrátane). Obdobie 144. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 966. a 1 049. dňom (vrátane).
- V oboch štúdiách boli pacienti rozvrstvení podľa počiatočných hladín HIV-1 RNA (≤ 100 000 kópií/ml, od > 100 000 kópií/ml do ≤ 400 000 kópií/ml alebo > 400 000 kópií/ml), podľa počtu buniek CD4+ (< 50 buniek/μl, 50 - 199 buniek/μl alebo ≥ 200 buniek/μl) a podľa oblasti (USA alebo mimo USA).
- Zahŕňa pacientov, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v období 48. alebo 144. týždňa, pacientov, ktorí ukončili liečbu predčasne z dôvodu nedostatku alebo straty účinnosti, pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaducej udalosti (NU), úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti a v čase predčasného ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže ≥ 50 kópií/ml.
- Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu NU alebo úmrtia kedykoľvek od 1. dňa v rámci celého obdobia, ak to malo za následok chýbajúce virologické údaje o liečbe počas daného obdobia.
- Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než NU, úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, strata kontaktu a pod.

Priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ oproti počiatočnej hodnote bolo na úrovni 230 buniek/mm³ u pacientov dostávajúcich E/C/F/TAF a 211 buniek/mm³ u pacientov dostávajúcich E/C/F/TDF (p = 0,024) v 48. týždni a 326 buniek/mm³ u pacientov liečených E/C/F/TAF a 305 buniek/mm³ u pacientov liečených E/C/F/TDF (p = 0,06) v 144. týždni.

Klinická účinnosť Descovy u predtým neliečených pacientov bola tiež stanovená zo štúdie vykonávanej s emtricitabínom a tenofovir-alaftenamidom (10 mg) podávanými s darunavirom (800 mg) a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (D/C/F/TAF). V štúdií GS-US-299-0102 boli pacienti randomizovaní v pomere 2:1 na podávanie buď kombinácie D/C/F/TAF s pevnou dávkou jedenkrát denne (n = 103), alebo darunaviru a kobicistátu a emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu jedenkrát denne (n = 50). Podiely pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml a < 20 kópií/ml sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Virologické výsledky štúdie GS-US-299-0102 v 24. a 48. týždni^a

| | 24. týždeň | | 48. týždeň | |
|--|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| | D/C/F/TAF (n = 103) | Darunavir, kobicistát a emtricitabín/tenofovir- dizoproxilfumarát (n = 50) | D/C/F/TAF (n = 103) | Darunavir, kobicistát a emtricitabín/tenofovir- dizoproxilfumarát (n = 50) |
| HIV-1 RNA < 50 kópií/ml | 75 % | 74 % | 77 % | 84 % |
| Rozdiel v liečbe | 3,3 % (95 % IS: -11,4 % až 18,1 %) | | -6,2 % (95 % IS: -19,9 % až 7,4 %) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml^b | 20 % | 24 % | 16 % | 12 % |
| Bez virologických údajov počas obdobia 48. týždňa | 5 % | 2 % | 8 % | 4 % |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z dôvodu nežiaducej udalosti alebo úmrta ^c | 1 % | 0 | 1 % | 2 % |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z iných dôvodov a posledná dostupná hladina HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^d | 4 % | 2 % | 7 % | 2 % |
| Chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného liečiva | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HIV-1 RNA < 20 kópií/ml | 55 % | 62 % | 63 % | 76 % |
| Rozdiel v liečbe | -3,5 % (95 % IS: -19,8 % až 12,7 %) | | -10,7 % (95 % SI: -26,3 % až 4,8 %) | |

D/C/F/TAF = darunavir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-alafenamid

a Obdobie 48. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 294. a 377. dňom (vrátane).

b Zahŕňa pacientov, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v období 48. týždňa, pacientov, ktorí ukončili liečbu predčasne z dôvodu nedostatku alebo straty účinnosti, pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaduca udalosť (NU), úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti a v čase predčasného ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže ≥ 50 kópií/ml.

c Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu NU alebo úmrtia kedykoľvek od 1. dňa v rámci celého obdobia, ak to malo za následok chýbajúce virologické údaje o liečbe počas daného obdobia.

d Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než NU, úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, strata kontaktu a pod.

Pacienti infikovaní HIV-1 s virologickou supresiou

V štúdiu GS-US-311-1089 sa účinnosť a bezpečnosť prechodu z emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu na Descovy pri zachovaní tretieho antiretrovírusového lieku vyhodnocovali v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu u dospelých s virologickou supresiou infikovaných HIV-1 (n = 663). Pacienti museli mať pred zaradením do štúdie dosiahnutú stabilnú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) v rámci ich počiatočného liečebného režimu počas najmenej 6 mesiacov a nesmeli mať HIV-1 so žiadnymi mutáciami spôsobujúcimi rezistenciu voči emtricitabínu ani tenofovir-alafenamidu. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 buď na prechod na Descovy (n = 333), alebo na pokračovanie vo východiskovom liečebnom režime obsahujúcom emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (n = 330). Pacienti boli rozvrstvení podľa triedy tretieho lieku v ich predchádzajúcom liečebnom režime. Na začiatku liečby dostávalo 46 % pacientov emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát v kombinácii so zosilneným PI a 54 % pacientov dostávalo emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát v kombinácii s nezosilneným tretím liekom.

Výsledky štúdie GS-US-311-1089 po 48 a 96 týždňoch sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Virologické výsledky štúdie GS-US-311-1089 v 48.^a 96.^b týždni

| | 48. týždeň | | 96. týždeň | |
|---|---|--|---|--|
| | Liečebný režim obsahujúci Descovy (n = 333) | Liečebný režim obsahujúci emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (n = 330) | Liečebný režim obsahujúci Descovy (n = 333) | Liečebný režim obsahujúci emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (n = 330) |
| HIV-1 RNA < 50 kópií/ml | 94 % | 93 % | 89 % | 89 % |
| Rozdiel v liečbe | 1,3 % (95 % IS: -2,5 % až 5,1 %) | | -0,5 % (95 % IS: -5,3 % až 4,4 %) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml^c | < 1 % | 2 % | 2 % | 1 % |
| Bez virologických údajov počas obdobia 48. alebo 96. týždňa | 5 % | 5 % | 9 % | 10 % |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z dôvodu nežiaducej udalosti alebo úmrtia ^d | 2 % | 1 % | 2 % | 2 % |
| Ukončenie užívania skúšaného liečiva z iných dôvodov a posledná dostupná hladina HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^e | 3 % | 5 % | 7 % | 9 % |
| Chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného liečiva | < 1 % | 0 | 0 | <1 % |
| Podiel (%) pacientov s hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml podľa predchádzajúceho liečebného režimu | | | | |
| Zosilnené PI | 142/155 (92 %) | 140/151 (93 %) | 133/155 (86 %) | 133/151 (88 %) |
| Iné tretie lieky | 172/178 (97 %) | 167/179 (93 %) | 162/178 (91 %) | 161/179 (90 %) |

PI = inhibitor proteázy

a Obdobie 48. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 294. a 377. dňom (vrátane).

b Obdobie 96. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 630. a 713. dňom (vrátane).

c Zahŕňa pacientov, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v období 48. alebo 96. týždňa, pacientov, ktorí ukončili liečbu predčasne z dôvodu nedostatku alebo straty účinnosti, pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaducej udalosti (NU), úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti a v čase predčasného ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže ≥ 50 kópií/ml.

d Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu NU alebo úmrtia kedykoľvek od 1. dňa v rámci celého obdobia, ak to malo za následok chýbajúce virologické údaje o liečbe počas daného obdobia.

e Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než NU, úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, strata kontaktu a pod.

V štúdií GS-US-311-1717 boli pacienti, ktorí boli v rámci svojho liečebného režimu obsahujúceho abakavir/lamivudín počas najmenej 6 mesiacov virologicky suprimovaní (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml), randomizovaní v pomere 1:1 buď na prechod na Descovy (N = 280) pri zachovaní svojho tretieho lieku, ktorý mali vo východiskovom liečebnom režime, alebo na pokračovanie vo svojom východiskovom liečebnom režime obsahujúcom abakavir/lamivudín (N = 276).

Pacienti boli rozvrstvení podľa triedy tretieho lieku vo svojom predchádzajúcom liečebnom režime. Na začiatku liečby dostávalo 30 % pacientov abakavir/lamivudín v kombinácii s posilneným proteázovým inhibítorom a 70 % pacientov dostávalo abakavir/lamivudín v kombinácii s neposilneným tretím liekom. Miery virologickej úspešnosti v 48. týždni boli nasledujúce: liečebný režim obsahujúci Descovy: 89,7 % (227 z 253 pacientov); liečebný režim obsahujúci abakavir/lamivudín: 92,7 % (230 z 248 pacientov). V 48. týždni nebol prechod na liečebný režim obsahujúci Descovy menej účinný ako pokračovanie vo východiskovom režime obsahujúcom abakavir/lamivudín, pokiaľ ide o zachovanie hladiny HIV-1 RNA < 50 kópií/ml.

Pacienti infikovaní HIV-1 s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek

V štúdií GS-US-292-0112 sa účinnosť a bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu vyhodnocovali v otvorenej klinickej štúdií, v ktorej 242 pacientov infikovaných HIV-1 s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR_{CG}: 30 – 69 ml/min) prešlo na emtricitabín a tenofovir-afafenamid (10 mg) podávaných s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Pred prechodom pacienti dosahovali virologickú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) počas najmenej 6 mesiacov.

Priemerný vek bol 58 rokov (rozsah: 24 – 82), pričom 63 pacientov (26 %) bolo vo veku ≥ 65 rokov. Sedemdesiatdeväť percent tvorili muži, 63 % tvorili belosi, 18 % tvorili černosi a 14 % tvorili aziati. Trinásť percent pacientov bolo identifikovaných ako hispánskeho/latinskoamerického pôvodu. Medián eGFR bol na začiatku liečby na úrovni 56 ml/min a 33 % pacientov malo eGFR od 30 do 49 ml/min. Priemerný počiatočný počet buniek CD4+ bol na úrovni 664 buniek/mm³ (rozsah: 126 – 1 813).

V 144. týždni po prechode na emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávaných s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou si 83,1 % (197/237 pacientov) udržiavalo hladinu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml.

Účinnosť a bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu podávaných s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou sa vyhodnocovali v otvorenej klinickej štúdií s jedným ramenom GS-US-292-1825, ktorej sa zúčastnilo 55 dospelých pacientov infikovaných HIV-1 s koncovým štádiom ochorenia obličiek (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze počas aspoň 6 mesiacov pred prechodom na emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávaných s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Pacienti mali virologickú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) počas aspoň 6 mesiacov pred prechodom.

Priemerný vek bol 48 rokov (rozmedzie 23 – 64). Sedemdesiatšesť percent boli muži, 82 % boli černosi a 18 % belosi. Pätnásť percent pacientov sa identifikovalo ako Hispánci. Priemerný počiatočný počet buniek CD4+ bol 545 buniek/mm³ (rozmedzie 205 – 1 473). V 48. týždni si 81,8 % (45/55 pacientov) po prechode na emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávaných s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou udržalo HIV-1 RNA < 50 kópií/ml. U pacientov, ktorí absolvovali prechod, neboli pozorované žiadne klinicky významné zmeny v lipidových laboratórnych testoch nalačno.

Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV

V otvorenej štúdií GS-US-292-1249 sa účinnosť a bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu podávaných spolu s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (E/C/F/TAF) hodnotili u dospelých pacientov so súbežnou infekciou vírusom HIV-1 a chronickou hepatitídou B. Šesťdesiatdeväť zo 72 pacientov dostávalo predchádzajúcu antiretrovírusovú terapiu, ktorá obsahovala TDF. Na začiatku liečby E/C/F/TAF malo 72 pacientov supresiu HIV (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) minimálne počas 6 mesiacov so supresiou HBV DNA alebo bez nej a kompenzovanú funkciu pečene. Priemerný vek bol 50 rokov (rozmedzie 28 – 67), 92 % pacientov boli muži, 69 % boli belosi, 18 % černosi a 10 % aziati. Priemerný počiatočný počet buniek CD4+ bol 636 buniek/mm³ (rozmedzie 263 – 1 498). Osemdesiatšesť percent pacientov (62/72) malo supresiu HBV (HBV DNA < 29 IU/ml) a 42 % (30/72) bolo na začiatku HBeAg pozitívnych.

Z pacientov, ktorí boli na začiatku HBeAg pozitívni, 1/30 (3,3 %) dosiahol sérokonverziu na anti-HBe v 48. týždni. Z pacientov, ktorí boli na začiatku HBsAg pozitívni, 3/70 (4,3 %) dosiahli sérokonverziu na anti-HBs v 48. týždni.

V 48. týždni si 92 % pacientov (66/72) udržalo hladinu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml po prechode na emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávané spolu s elvitegravirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Priemerná zmena oproti počiatočnému počtu buniek CD4+ v 48. týždni bola -2 bunky/mm³. Deväťdesiatdva percent (66/72 pacientov) malo HBV DNA < 29 IU/ml pri použití analýzy typu „chýbajúce = zlyhanie“ v 48. týždni. Zo 62 pacientov, ktorí mali

supresiu HBV na začiatku, si 59 udržalo supresiu a u 3 chýbali údaje. Z 10 pacientov, ktorí nemali supresiu HBV na začiatku (HBV DNA \geq 29 IU/ml), dosiahli 7 supresiu, 2 zostali zistiteľní a u 1 chýbali údaje.

K dispozícii sú len obmedzené klinické údaje o použití E/C/F/TAF u pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV, ktorí doteraz neboli liečení.

Zmeny v meraniach hustoty kostných minerálov

V štúdiách s predtým neliečenými pacientmi boli emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávané s elvitegravírom a kobicistátom počas 144 týždňov vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou spojené s menšími zníženiami hustoty kostných minerálov (BMD) v porovnaní s kombináciou E/C/F/TDF, merané pomocou analýzy bedier (priemerná zmena: $-0,8\%$ vs. $-3,4\%$, $p < 0,001$) a bedrovej chrbtice (priemerná zmena: $-0,9\%$ vs. $-3,0\%$, $p < 0,001$) dvojenergiou röntgenovou absorpčnou fotometriou (DXA). V samostatnej štúdií sa emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávané s darunavirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou tiež spájali s menšími zníženiami BMD (merané pomocou analýzy DXA bedier a bedrovej chrbtice) počas 48 týždňov liečby než v prípade darunaviru, kobicistátu, emtricitabínu a tenofovir-dizoproxilfumarátu.

V štúdií s dospelými pacientmi s virologickou supresiou 96 týždňov po prechode na Descovy z režimu obsahujúceho TDF sa zaznamenali zlepšenia BMD v porovnaní s minimálnymi zmenami pri zachovaní režimu obsahujúceho TDF podľa merania pomocou analýzy DXA bedier (priemerná zmena oproti začiatkovej hodnote: $1,9\%$ vs. $-3,0\%$, $p < 0,001$) a bedrovej chrbtice (priemerná zmena oproti začiatkovej hodnote: $2,2\%$ vs. $-0,2\%$, $p < 0,001$).

V štúdií s dospelými pacientmi s virologickou supresiou sa BMD 48 týždňov po prechode na Descovy z režimu obsahujúceho abakavir/lamivudín významne nezmenila v porovnaní s BMD u pacientov, ktorí pokračovali v liečebnom režime obsahujúcom abakavir/lamivudín, podľa merania pomocou analýzy DXA bedier (priemerná zmena oproti začiatkovej hodnote: $0,3\%$ vs. $0,2\%$, $p = 0,55$) a bedrovej chrbtice (priemerná zmena oproti začiatkovej hodnote: $0,1\%$ vs. $< 0,1\%$, $p = 0,78$).

Zmeny v meraniach funkcie obličiek

V štúdiách s predtým neliečenými pacientmi sa emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávané s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou počas 144 týždňov spájali s nižším vplyvom na parametre bezpečnosti obličiek (merané po 144 týždňoch liečby pomocou eGFR_{CG} a pomeru proteínov ku kreatinínu v moči a po 96 týždňoch liečby pomocou pomeru albumínu ku kreatinínu v moči) než v prípade E/C/F/TDF. Počas 144 týždňov liečby neprestal žiadny pacient užívať kombináciu E/C/F/TAF pre renálnu nežiaducu udalosť spojenú s liečbou v porovnaní s 12 pacientmi, ktorí prestali užívať kombináciu E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

V samostatnej štúdií u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení, emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávané s darunavirom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou boli spojené s menším vplyvom na parametre renálnej bezpečnosti počas 48 týždňov liečby v porovnaní s darunavirom a kobicistátom podávanými s emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom (pozri tiež časť 4.4).

V štúdií s dospelými pacientmi s virologickou supresiou boli namerané hodnoty tubulárnej proteínúrie podobné u pacientov, ktorí prešli na režim obsahujúci Descovy, ako u pacientov, ktorí pokračovali vo svojom východiskovom režime obsahujúcom abakavir/lamivudín. Po 48 týždňoch bol medián percentuálnej zmeny pomeru retinol viažuceho proteínu ku kreatinínu v moči 4% v skupine Descovy a 16% u tých pacientov, ktorí pokračovali v liečebnom režime obsahujúcom abakavir/lamivudín; a medián percentuálnej zmeny pomeru beta-2-mikroglobulínu ku kreatinínu v moči bol 4% v porovnaní s 5% .

Pediatrická populácia

V štúdií GS-US-292-0106 sa v otvorenej štúdií vyhodnocovala účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu, v ktorej 50 predtým neliečených

dospievajúcich infikovaných HIV-1 dostávalo emtricitabín a tenofovir-afafenamid (10 mg) podávané s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou. Pacienti mali priemerný vek 15 rokov (rozsah: 12 – 17), 56 % tvorili ženy, 12 % tvorili aziati a 88 % tvorili černosi. Na začiatku liečby dosahoval medián plazmatickej hladiny HIV-1 RNA úroveň 4,7 log₁₀ kópií/ml, medián počtu buniek CD4+ bol 456 buniek/mm³ (rozsah: 95 – 1 110) a medián CD4+ % bol 23 % (rozsah: 7 – 45 %). Celkovo malo 22 % pacientov počiatočné plazmatické hladiny HIV-1 RNA > 100 000 kópií/ml. Po 48 týždňoch dosiahlo 92 % (46/50) pacientov hladiny HIV-1 RNA < 50 kópií/ml, čo bolo podobné mieram odpovede v štúdiách u predtým neliečených dospelých infikovaných HIV-1. Priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ v 48. týždni oproti počiatočnej hodnote bolo na úrovni 224 buniek/mm³. Do 48. týždňa sa nezistil vznik žiadnej rezistencie voči E/C/F/TAF.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Descovy v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe infekcie HIV-1 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Emtricitabín sa po perorálnom podaní rýchlo a rozsiahlo absorbuje s maximálnymi plazmatickými koncentráciami dosahovanými 1 až 2 hodiny po podaní dávky. Po perorálnom podaní viacerých dávok emtricitabínu 20 HIV-1 infikovaným pacientom dosahovali maximálne plazmatické koncentrácie emtricitabínu v ustálenom stave (priemerná hodnota ± SD) (C_{max}) úroveň 1,8 ± 0,7 µg/ml a plocha pod krivkou časového priebehu plazmatickej koncentrácie počas 24-hodinového intervalu dávkovania (AUC) dosahovala úroveň 10,0 ± 3,1 µg•h/ml. Priemerná spodná plazmatická koncentrácia v ustálenom stave 24 hodín po podaní dávky bola rovná alebo väčšia než priemerná hodnota IC₉₀ *in vitro* pre anti-HIV-1 aktivitu.

Systémová expozícia emtricitabínu nebola pri podávaní emtricitabínu s jedlom ovplyvnená.

Po podaní jedla u zdravých osôb sa pozorovali maximálne plazmatické koncentrácie približne 1 hodinu po podaní dávky tenofovir-afafenamidu podaného ako F/TAF (25 mg) alebo E/C/F/TAF (10 mg). Priemerné hodnoty C_{max} a AUC_{last}, (priemerná hodnota ± SD) v sýtom stave po podaní jednorazovej dávky 25 mg tenofovir-afafenamidu v Descovy dosahovali 0,21 ± 0,13 µg/ml a 0,25 ± 0,11 µg•h/ml, v uvedenom poradí. Priemerné hodnoty C_{max} a AUC_{last} po podaní jednorazovej dávky 10 mg tenofovir-afafenamidu v E/C/F/TAF dosahovali 0,21 ± 0,10 µg/ml a 0,25 ± 0,08 µg•h/ml, v uvedenom poradí.

V porovnaní so stavom nalačno malo podanie tenofovir-afafenamidu s jedlom s vysokým obsahom tukov (~800 kcal, 50 % tukov) za následok zníženie hodnoty C_{max} tenofovir-afafenamidu (15 – 37 %) a zvýšenie hodnoty AUC_{last} (17 – 77 %).

Distribúcia

Väzba emtricitabínu na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* bola < 4 % a nebola závislá od koncentrácie v rozmedzí 0,02 – 200 µg/ml. Pri maximálnej plazmatickej koncentrácii bol priemerný pomer koncentrácie lieku v plazme a krvi ~1,0 a priemerný pomer koncentrácie lieku v spermiiach a plazme bol ~4,0.

Väzba tenofoviru na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* je < 0,7 % a nie je závislá od koncentrácie v rozmedzí 0,01 – 25 µg/ml. Väzba tenofovir-afafenamidu na ľudské plazmatické proteíny *ex vivo* vo vzorkách odobratých počas klinických štúdií bola približne 80 %.

Biotransformácia

In vitro štúdie naznačujú, že emtricitabín nie je inhibítorom ľudských enzýmov CYP. Po podaní [¹⁴C]-emtricitabínu sa zistilo vylúčenie celej dávky emtricitabínu v moči (~86 %) a stolici (~14 %).

Trináť percent dávky sa zistilo v moči vo forme troch predpokladaných metabolitov. Biotransformácia emtricitabínu zahŕňa oxidáciu tiolovej skupiny na formu 3'-sulfoxid diastereomérov (približne 9 % dávky) a konjugáciu s kyselinou glukurónovou na formu 2'-O-glukuronidu (približne 4 % dávky). Neboli identifikované žiadne iné metabolity.

Metabolizmus je hlavnou dráhou eliminácie tenofovir-afafenamidu u ľudí a tvorí > 80 % z perorálnej dávky. *In vitro* štúdie preukázali, že tenofovir-afafenamid sa metabolizuje na tenofovir (hlavný metabolit) prostredníctvom katepsínu A v PBMC (vrátane lymfocytov a iných cieľových buniek HIV) a makrofágoch a prostredníctvom karboxylesterázy-1 v hepatocytoch. *In vivo* sa tenofovir-afafenamid hydrolyzuje v bunkách na tenofovir (hlavný metabolit), ktorý sa fosforyluje na aktívny metabolit tenofovirdifosfát. V klinických štúdiách s ľuďmi mala perorálna dávka 10 mg tenofovir-afafenamidu (podávaného s emtricitabínom a elvitegravirom a kobicistátom) za následok > 4-násobne vyššie koncentrácie tenofovirdifosfátu v PBMC a o > 90 % nižšie koncentrácie tenofoviru v plazme v porovnaní s perorálnou dávkou 245 mg tenofovir-dizoproxil (ako fumarát) (podávaného s emtricitabínom a elvitegravirom a kobicistátom).

In vitro sa tenofovir-afafenamid nemetabolizuje prostredníctvom CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6. Tenofovir-afafenamid sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 iba minimálne. Po súbežnom podaní so stredne účinným detekčným induktorom enzýmu CYP3A efavirenzom nedošlo k výraznému ovplyvneniu expozície tenofovir-afafenamidu. Po podaní tenofovir-afafenamidu vykazovala plazmatická [¹⁴C]-rádioaktivita časovo závislý profil, pričom prevládajúcou formou počas prvých niekoľkých hodín bol tenofovir-afafenamid a po zvyšný čas kyselina močová.

Eliminácia

Emtricitabín sa primárne vylučuje obličkami s kompletným výt'azkom dávky získaným z moču (približne 86 %) a stolice (približne 14 %). Trináť percent dávky emtricitabínu sa znovu získalo v moči vo forme troch metabolitov. Systémový klírens emtricitabínu je v priemere 307 ml/min. Eliminačný polčas emtricitabínu je po perorálnom podaní približne 10 hodín.

Renálne vylučovanie nezmeneného tenofovir-afafenamidu predstavuje sekundárnu dráhu, pričom v moči sa eliminuje < 1 % z dávky. Tenofovir-afafenamid sa eliminuje hlavne po metabolizovaní na tenofovir. Tenofovir-afafenamid a tenofovir majú medián plazmatického polčasu na úrovni 0,51 a 32,37 hodiny, v uvedenom poradí. Tenofovir sa eliminuje renálne prostredníctvom glomerulárnej filtrácie aj aktívnej tubulárnej sekrécie.

Farmakokinetika v špeciálnych populáciách

Vek, pohlavie a etnikum

Pre emtricitabín alebo tenofovir-afafenamid sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v dôsledku veku, pohlavia alebo etnika.

Pediatrická populácia

Expozície emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu (podávaných s elvitegravirom a kobicistátom) dosahované u 24 pediatrických pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-afafenamid podávané s elvitegravirom a kobicistátom v štúdií GS-US-292-0106, boli podobné expozíciám dosahovaným u predtým neliečených dospelých (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu u dospievajúcich a dospelých predtým neliečených antiretrovírusovými liekmi

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

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-afafenamidfumarát

FTC = emtricitabín; TAF = tenofovir-afafenamidfumarát; TFV = tenofovir

Uvedené údaje predstavujú priemerné hodnoty (%CV).

a n = 24 dospievajúcich (GS-US-292-0106), n = 19 dospelých (GS-US-292-0102)

b n = 23 dospievajúcich (GS-US-292-0106), populačná FK analýza.)

c n = 539 (TAF) alebo 841 (TFV) dospelých (GS-US-292-0111 a GS-US-292-0104, populačná FK analýza)

Porucha funkcie obličiek

Medzi zdravými osobami a pacientmi s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl \geq 15 ml/min a $<$ 30 ml/min) v štúdií tenofovir-afafenamidu v 1. fáze sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach tenofovir-afafenamidu ani tenofoviru. V samostatnej štúdií so samotným emtricitabínom bola priemerná systémová expozícia emtricitabínu vyššia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl $<$ 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) než u jedincov s normálnou funkciou obličiek (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu nebola stanovená u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl \geq 15 ml/min a $<$ 30 ml/min).

Expozícia emtricitabínu a tenofoviru u 12 pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný CrCl $<$ 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-afafenamid v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (E/C/F/TAF) v štúdií GS-US-292-1825, bola významne vyššia než u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze neboli pozorované žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike tenofovir-afafenamidu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze, ktorí dostávali emtricitabín a tenofovir-afafenamid v kombinácii s elvitegravírom a kobicistátom vo forme kombinovanej tablety s pevnou dávkou (pozri časť 4.8).

Neexistujú žiadne farmakokinetické údaje o emtricitabíne alebo tenofovir-afafenamide u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný CrCl $<$ 15 ml/min), ktorí nie sú na dlhodobej hemodialýze. Bezpečnosť emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu nebola u týchto pacientov stanovená.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu sa neštudovali u pacientov s poruchou funkcie pečene, emtricitabín sa však významne nemetabolizuje pečeňovými enzýmami, a preto má byť vplyv poruchy funkcie pečene obmedzený.

Klinicky významné zmeny vo farmakokinetike tenofovir-afafenamidu alebo jeho metabolitu tenofoviru sa nepozorovali u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sú celkové plazmatické koncentrácie tenofovir-afafenamidu a tenofoviru nižšie ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. Po korekcii väzby na proteíny sú plazmatické koncentrácie neviazaného (voľného) tenofovir-afafenamidu pri ťažkej poruche funkcie pečene podobné ako pri normálnej funkcii pečene.

Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu a tenofovir-afafenamidu neboli dostatočne vyhodnotené u pacientov súbežne infikovaných HBV a/alebo HCV.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje pre emtricitabín získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej a vývojovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Emtricitabín vykazoval nízky karcinogénny potenciál u myši a potkanov.

Predklinické štúdie tenofovir-afafenamidu u potkanov a psov odhalili, že primárnymi cieľovými orgánmi postihovanými toxicitou sú kosti a obličky. Toxicita voči kostiam sa pozorovala ako znížená hodnota BMD u potkanov a psov pri expozíciách tenofovirusu najmenej štyrikrát vyšších než tie, ktoré sa očakávajú po podaní Descovy. Minimálna infiltrácia histiocytov bola prítomná v očiach psov pri expozíciách tenofovir-afafenamidu a tenofovirusu približne 4- a 17-krát vyšších, v uvedenom poradí, ako tie, ktoré sa očakávajú po podaní Descovy.

V klasických analýzach genotoxicity nebol tenofovir-afafenamid mutagénny ani klastogénny.

Keďže u potkanov a myši dochádza k nižšej expozícii tenofovirusu po podaní tenofovir-afafenamidu než po podaní tenofovir-dizoproxilfumarátu, peri-postnatálna štúdia u potkanov a štúdie karcinogenity sa vykonali iba s tenofovir-dizoproxilfumarátom. Na základe obvyklých štúdií karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej a vývojovej toxicity sa neodhalilo žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne účinky na párenie, fertilitu, graviditu ani fetálne parametre. V štúdii peri-postnatálnej toxicity však tenofovir-dizoproxilfumarát v dávkach toxických pre matku redukoval index životaschopnosti a telesnej hmotnosť mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Magnéziumstearát

Filmový obal

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý
Makrogol 3350
Mastenec
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým závitom, detským bezpečnostným viečkom a vložkou z indukčne aktivovanej hliníkovej fólie s obsahom 30 filmom obalených tabliet. Každá fľaša obsahuje silikagélové vysúšadlo a polyesterovú vatú.

K dispozícii sú nasledovné veľkosti balenia: škatule s 1 fľašou po 30 filmom obalených tabliet a škatule so 60 (2 fľaše po 30) a 90 (3 fľaše po 30) filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. apríla 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE A ŠKATULE

1. NÁZOV LIEKU

Descovy 200 mg/10 mg filmom obalené tablety
emtricitabín/tenofovir-alafofenamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafofenamidfumarát zodpovedajúci 10 mg tenofovir-alafofenamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

60 (2 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. **Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.**

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1099/001 30 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1099/002 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet
EU/1/16/1099/005 60 (2 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Descovy 200 mg/10 mg [len na vonkajšom obale]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE A ŠKATULE

1. NÁZOV LIEKU

Descovy 200 mg/25 mg filmom obalené tablety
emtricitabín/tenofovir-alafofenamid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafofenamidfumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-alafofenamidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

60 (2 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. **Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.**

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1099/003 30 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1099/004 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet
EU/1/16/1099/006 60 (2 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Descovy 200 mg/25 mg [len na vonkajšom obale]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Descovy 200 mg/10 mg filmom obalené tablety emtricitabín/tenofovir-alafenamid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Descovy a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Descovy
3. Ako užívať Descovy
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Descovy
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Descovy a na čo sa používa

Descovy obsahuje dve liečivá:

- **emtricitabín**, antiretrovírusový liek typu známeho ako nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI),
- **tenofovir-alafenamid**, antiretrovírusový liek typu známeho ako nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI).

Descovy blokuje účinok enzýmu reverzná transkriptáza, ktorý je nevyhnutný na rozmnožovanie vírusu. Descovy znižuje množstvo HIV vo vašom tele.

Descovy je v kombinácii s inými liekmi určený na **liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie 1 (HIV-1)** u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Descovy

Neužívajte Descovy:

- **Ak ste alergický na emtricitabín, tenofovir-alafenamid** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 tejto písomnej informácie).

Upozornenia a opatrenia

Počas užívania Descovy musíte zostať pod dohľadom vášho lekára.

Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovirová liečba toto riziko znižuje. Poradte sa so svojim lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí. Tento liek nelieči infekciu HIV. Počas užívania Descovy sa u vás môžu naďalej rozvinúť infekcie alebo iné choroby spojené s infekciou HIV.

Predtým, ako začnete užívať Descovy, obráťte sa na svojho lekára:

- **Ak máte problémy s pečeňou alebo ak ste trpeli ochorením pečene vrátane hepatitídy v anamnéze.** U pacientov s ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy B alebo C, ktorí sa liečia antiretrovirotikami, je vyššie riziko závažných a potenciálne smrteľných komplikácií pečene. Ak máte infekciu hepatitídy B, lekár starostlivo zváži pre vás najlepší liečebný režim.

Ak máte hepatitídu B, môžu sa problémy s pečeňou zhoršiť, ak prestanete užívať Descovy. Neprestávajte užívať Descovy bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom: pozri časť 3, *Neprestávajte užívať Descovy*.

- Váš lekár vám možno nepredpíše Descovy, ak má vírus mutáciu K65R.

Počas užívania Descovy

Po začatí užívania Descovy sledujte:

- **prejavy zápalu alebo infekcie**
- **bolesť a stuhnutosť kĺbov alebo problémy s kosťami**

→ **Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.** Ďalšie informácie si pozrite v časti 4 „*Možné vedľajšie účinky*“.

Aj keď sa s Descovy nepozorovali problémy s obličkami, existuje možnosť, že sa u vás pri dlhodobom užívaní Descovy problémy s obličkami vyskytnú.

Deti a dospelávajúci

Nepodávajte tento liek deťom vo veku 11 rokov alebo mladším, alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg. Použitie Descovy u detí vo veku 11 rokov alebo mladších sa doteraz neštudovalo.

Iné lieky a Descovy

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Descovy môže vzájomne pôsobiť s inými liekmi. V dôsledku toho môžu byť zmenené množstvá Descovy alebo iných liekov vo vašej krvi. To môže zastaviť správny účinok vašich liekov alebo zhoršiť niektoré vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch môže váš lekár upraviť dávku alebo skontrolovať hladiny lieku vo vašej krvi.

Lieky používané na liečbu infekcie vírusom hepatitídy B:

Neužívajte Descovy s liekmi, ktoré obsahujú:

- **tenofovir-afafenamid**
- **tenofovir-dizoproxil**
- **lamivudín**
- **adefovir-dipivoxil**

→ Ak užívate niektorý z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Iné typy liekov:

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- **antibiotiká** používané na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy obsahujúce:
 - rifabutín, rifampicín a rifapentín

- **antivirotiká (protivírusové lieky) používané na liečbu HIV:**
 - emtricitabín a tipranavir
- **antikonzulzíva** používané na liečbu epilepsie, ako napríklad:
 - karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbitál a fenytoín
- **rastlinné prípravky** používané na liečbu depresie a úzkosti obsahujúce:
 - ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

→ **Ak užívate tieto alebo akékoľvek iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi.** Neukončite liečbu bez konzultácie so svojím lekárom.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Ak otehotniete, ihneď o tom informujte svojho lekára a opýtajte sa na potenciálne prínosy a riziká vašej antiretrovírusovej liečby pre vás a pre vaše dieťa.

Ak ste Descovy užívali počas tehotenstva, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTIs, prínos z ochrany proti HIV prevážil riziko vedľajších účinkov.

Počas liečby s Descovy nedojčíte, pretože jedno z liečiv v tomto lieku prechádza do materského mlieka. Odporúča sa nedojčiť, aby sa zabránilo prenosu vírusu na dojča cez materské mlieko.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Descovy môže spôsobiť závraty. Ak máte pri užívaní Descovy pocit závratu, neved'te vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

Descovy obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Descovy

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je:

Dospelí: každý deň jedna tableta s jedlom alebo bez jedla

Dospievajúci vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg: každý deň jedna tableta s jedlom alebo bez jedla

Tabletu nerozhryznite, nedrvtvte ani nedeľte.

Užite vždy dávku, ktorú odporučil lekár. To zaistí, že váš liek je úplne účinný a že sa obmedzí riziko vývoja odolnosti voči liečbe. Nemeňte dávku, pokiaľ vám to nepovedal váš lekár.

Ak ste na dialýze, užite svoju dennú dávku Descovy po dokončení dialýzy.

Ak užijete viac Descovy, ako máte

Ak ste užili viac ako odporúčanú dávku Descovy, môže byť u vás vyššie riziko výskytu vedľajších účinkov tohto lieku (pozri časť 4 „*Možné vedľajšie účinky*“).

Okamžite sa kontaktujte so svojim lekárom alebo s najbližším oddelením pohotovosti, aby vám poradili. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli ukázať, čo ste užíli.

Ak zabudnete užiť Descovy

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku Descovy.

Ak vynecháte dávku:

- **Ak si na to spomeniete do 18 hodín** od zvyčajného času užívania Descovy, musíte užiť tabletu čo najskôr ako je to možné. Potom užite vašu nasledujúcu dávku ako obvykle.
- **Ak si na to spomeniete až po uplynutí 18 hodín alebo neskôr** od času, kedy zvyčajne užívate Descovy, neužite vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku vo vašom obvyklom čase.

Ak ste vracali menej ako 1 hodinu po užití Descovy, užite ďalšiu tabletu.

Neprestávajúce užívať Descovy

Neprestávajúce užívať Descovy bez konzultácie so svojim lekárom. Zastavenie užívania Descovy môže závažne ovplyvniť ako dobre bude účinkovať budúca liečba. Ak z akéhokoľvek dôvodu prestanete užívať Descovy, poraďte sa so svojim lekárom skôr, než znovu začnete užívať tablety Descovy.

Ak sa vaše zásoby Descovy začínajú míňať, požiadajte o ďalšie vášho lekára alebo lekárnik. Je to veľmi dôležité, pretože množstvo vírusu sa môže začať zvyšovať, ak prestanete užívať liek aj iba na krátky čas. Ochorenie sa môže potom ťažšie liečiť.

Ak máte infekciu HIV aj hepatitídu B, je veľmi dôležité neprestať užívať Descovy bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi. Krvné testy môžete požadovať niekoľko mesiacov po ukončení liečby. U niektorých pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou pečene môže viesť ukončenie liečby k zhoršeniu hepatitídy, čo môže ohrozovať ich život.

→ **Okamžite povedzte svojmu lekárovi** o nových alebo nezvyčajných príznakoch potom, ako ukončíte liečbu, najmä príznaky, ktoré spájate s infekciou hepatitídy B.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Možné závažné vedľajšie účinky: okamžite ich povedzte lekárovi

- **Akékoľvek prejavy zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS), ktorí mali v minulosti oportúnne infekcie (infekcie, ktoré sa vyskytujú u ľudí so slabým imunitným systémom), sa v krátkom čase po začatí antiretrovírusovej liečby môžu vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, čo mu umožňuje bojovať proti infekciám, ktoré mohli byť dovtedy prítomné bez zjavných príznakov.

- Po začatí užívania liekov na infekciu HIV sa môžu vyskytnúť aj **autoimunitné poruchy** (imunitný systém napáda zdravé tkanivá tela). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Sledujte akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako sú:
 - slabosť svalov,
 - slabosť začínajúcu v rukách a chodidlách a prechádzajúcu nahor smerom k trupu tela,
 - palpitácie (búšenie srdca), tras alebo hyperaktivitu.

→ Ak spozorujete vedľajšie účinky uvedené vyššie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Veľmi časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- pocit na vracanie (nevoľnosť)

Časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- neobvyklé sny
- bolesť hlavy
- závraty
- hnačka
- vracanie
- bolesť brucha
- vetry (*plynatosť*)
- vyrážka
- únava (*vyčerpanosť*)

Menej časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- nízky počet červených krviniek (*anémia*)
- problémy s trávením, vedúce k ťažkostiam po jedle (*dyspepsia*)
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla (*angioedém*)
- svrbenie (*pruritus*)
- žihľavka (*urtikária*)
- bolesť kĺbov (*artralgia*)

→ Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, povedzte to svojmu lekárovi.

Iné účinky, ktoré možno pozorovať počas liečby HIV

Frekvencia nasledovných vedľajších účinkov nie je známa (frekvenciu nemožno stanoviť z dostupných údajov).

- **Problémy s kosťami.** U niektorých pacientov užívajúcich kombinované protívírusové lieky, ako je Descovy, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané *osteonekróza* (odumieranie kostného tkaniva spôsobené prerušením prívodu krvi do kosti). Dlhodobé užívanie tohto typu lieku, užívanie kortikosteroidov, pitie alkoholu, veľmi slabý imunitný systém a nadváha môžu byť niektoré z mnohých rizikových faktorov rozvoja tohto ochorenia. Prejavy osteonekrózy sú:
 - stuhnutosť kĺbov,
 - bolesť kĺbov (najmä bedier, kolien a ramien),
 - problémy s pohybom.

→ Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Descovy

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Descovy obsahuje

Liečivá sú emtricitabín a tenofovir-alafenamid. Každá filmom obalená tableta Descovy obsahuje 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 10 mg tenofovir-alafenamidu.

Ďalšie zložky sú

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát.

Filmový obal:

Polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol 3350, mastenec, čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Descovy a obsah balenia

Descovy filmom obalené tablety sú sivé tablety obdĺžnikového tvaru, na jednej strane s vtlačeným slovom „GSI“ a na druhej strane s číslom „210“.

Descovy sa dodáva vo fľašiach s 30 tabletami (so silikagélovým vysúšadlom, ktoré treba uchovávať vo fľaši na ochranu tabliet). Silikagélové vysúšadlo je v samostatnom vrecku alebo nádobke a nesmie sa užiť.

K dispozícii sú nasledovné veľkosti balenia: škatule s obsahom 1 fľaše s 30 filmom obalenými tabletami a škatule s obsahom 60 (2 fľaše po 30) a 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
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 Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 262 8702

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}> <{mesiac RRRR}>.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Descovy 200 mg/25 mg filmom obalené tablety emtricitabín/tenofovir-alafenamid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Descovy a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Descovy
3. Ako užívať Descovy
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Descovy
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Descovy a na čo sa používa

Descovy obsahuje dve liečivá:

- **emtricitabín**, antiretrovírusový liek typu známeho ako nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI),
- **tenofovir-alafenamid**, antiretrovírusový liek typu známeho ako nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI).

Descovy blokuje účinok enzýmu reverzná transkriptáza, ktorý je nevyhnutný na rozmnožovanie vírusu. Descovy znižuje množstvo HIV vo vašom tele.

Descovy je v kombinácii s inými liekmi určený na **liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie 1 (HIV-1)** u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Descovy

Neužívajte Descovy:

- **Ak ste alergický na emtricitabín, tenofovir-alafenamid** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 tejto písomnej informácie).

Upozornenia a opatrenia

Počas užívania Descovy musíte zostať pod dohľadom vášho lekára.

Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovirová liečba toto riziko znižuje. Poradte sa so svojim lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí. Tento liek nelieči infekciu HIV. Počas užívania Descovy sa u vás môžu naďalej rozvinúť infekcie alebo iné choroby spojené s infekciou HIV.

Predtým, ako začnete užívať Descovy, obráťte sa na svojho lekára:

- **Ak máte problémy s pečeňou alebo ak ste trpeli ochorením pečene vrátane hepatitídy v anamnéze.** U pacientov s ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy B alebo C, ktorí sa liečia antiretrovirotikami, je vyššie riziko závažných a potenciálne smrteľných komplikácií pečene. Ak máte infekciu hepatitídy B, lekár starostlivo zváži pre vás najlepší liečebný režim.

Ak máte hepatitídu B, môžu sa problémy s pečeňou zhoršiť, ak prestanete užívať Descovy. Neprestávajte užívať Descovy bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom: pozri časť 3, *Neprestávajte užívať Descovy*.

- Váš lekár vám možno nepredpíše Descovy, ak má vírus mutáciu K65R.

Počas užívania Descovy

Po začatí užívania Descovy sledujte:

- **prejavy zápalu alebo infekcie**
- **bolesť a stuhnutosť kĺbov alebo problémy s kosťami**

→ **Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.** Ďalšie informácie si pozrite v časti 4 „*Možné vedľajšie účinky*“.

Aj keď sa s Descovy nepozorovali problémy s obličkami, existuje možnosť, že sa u vás pri dlhodobom užívaní Descovy problémy s obličkami vyskytnú.

Deti a dospelí

Nepodávajte tento liek deťom vo veku 11 rokov alebo mladším, alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg. Použitie Descovy u detí vo veku 11 rokov alebo mladších sa doteraz neštudovalo.

Iné lieky a Descovy

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Descovy môže vzájomne pôsobiť s inými liekmi. V dôsledku toho môžu byť zmenené množstvá Descovy alebo iných liekov vo vašej krvi. To môže zastaviť správny účinok vašich liekov alebo zhoršiť niektoré vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch môže váš lekár upraviť dávku alebo skontrolovať hladiny lieku vo vašej krvi.

Lieky používané na liečbu infekcie vírusom hepatitídy B:

Neužívajte Descovy s liekmi, ktoré obsahujú:

- **tenofovir-afafenamid**
- **tenofovir-dizoproxil**
- **lamivudín**
- **adefovir-dipivoxil**

→ Ak užívate niektorý z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Iné typy liekov:

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- **antibiotiká** používané na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy obsahujúce:
 - rifabutín, rifampicín a rifapentín

- **antivirotiká (protivírusové lieky) používané na liečbu HIV:**
 - emtricitabín a tipranavir
- **antikonzulzíva** používané na liečbu epilepsie, ako napríklad:
 - karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbitál a fenytoín
- **rastlinné prípravky** používané na liečbu depresie a úzkosti obsahujúce:
 - ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

→ **Ak užívate tieto alebo akékoľvek iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi.** Neukončite liečbu bez konzultácie so svojím lekárom.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Ak otehotniete, ihneď o tom informujte svojho lekára a opýtajte sa na potenciálne prínosy a riziká vašej antiretrovírusovej liečby pre vás a pre vaše dieťa.

Ak ste Descovy užívali počas tehotenstva, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTIs, prínos z ochrany proti HIV prevážil riziko vedľajších účinkov.

Počas liečby s Descovy nedojčíte, pretože jedno z liečiv v tomto lieku prechádza do materského mlieka. Odporúča sa nedojčiť, aby sa zabránilo prenosu vírusu na dojča cez materské mlieko.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Descovy môže spôsobiť závraty. Ak máte pri užívaní Descovy pocit závratu, neved'te vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

Descovy obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Descovy

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je:

Dospelí: každý deň jedna tableta s jedlom alebo bez jedla

Dospievajúci vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg: každý deň jedna tableta s jedlom alebo bez jedla

Tabletu nerozhryznite, nedrvtte ani nedel'te.

Užite vždy dávku, ktorú odporučil lekár. To zaisťuje, že váš liek je úplne účinný a že sa obmedzí riziko vývoja odolnosti voči liečbe. Nemeňte dávku, pokiaľ vám to nepovedal váš lekár.

Ak ste na dialýze, užite svoju dennú dávku Descovy po dokončení dialýzy.

Ak užijete viac Descovy, ako máte

Ak ste užili viac ako odporúčanú dávku Descovy, môže byť u vás vyššie riziko výskytu vedľajších účinkov tohto lieku (pozri časť 4 „*Možné vedľajšie účinky*“).

Okamžite sa kontaktujte so svojim lekárom alebo s najbližším oddelením pohotovosti, aby vám poradili. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli ukázať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Descovy

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku Descovy.

Ak vynecháte dávku:

- **Ak si na to spomeniete do 18 hodín** od zvyčajného času užívania Descovy, musíte užiť tabletu čo najskôr ako je to možné. Potom užite vašu nasledujúcu dávku ako obvykle.
- **Ak si na to spomeniete až po uplynutí 18 hodín alebo neskôr** od času, kedy zvyčajne užívate Descovy, neužite vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku vo vašom obvyklom čase.

Ak ste vracali menej ako 1 hodinu po užití Descovy, užite ďalšiu tabletu.

Neprestávajúce užívať Descovy

Neprestávajúce užívať Descovy bez konzultácie so svojim lekárom. Zastavenie užívania Descovy môže závažne ovplyvniť ako dobre bude účinkovať budúca liečba. Ak z akéhokoľvek dôvodu prestanete užívať Descovy, poraďte sa so svojim lekárom skôr, než znovu začnete užívať tablety Descovy.

Ak sa vaše zásoby Descovy začnú míňať, požiadajte o ďalšie vášho lekára alebo lekárnika. Je to veľmi dôležité, pretože množstvo vírusu sa môže začať zvyšovať, ak prestanete užívať liek aj iba na krátky čas. Ochorenie sa môže potom ťažšie liečiť.

Ak máte infekciu HIV aj hepatitídu B, je veľmi dôležité neprestať užívať Descovy bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi. Krvné testy môžete požadovať niekoľko mesiacov po ukončení liečby. U niektorých pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou pečene môže viesť ukončenie liečby k zhoršeniu hepatitídy, čo môže ohrozovať ich život.

→ **Okamžite povedzte svojmu lekárovi** o nových alebo nezvyčajných príznakoch potom, ako ukončíte liečbu, najmä príznaky, ktoré spájate s infekciou hepatitídy B.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Možné závažné vedľajšie účinky: okamžite ich povedzte lekárovi

- **Akékoľvek prejavy zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS), ktorí mali v minulosti oportúnne infekcie (infekcie, ktoré sa vyskytujú u ľudí so slabým imunitným systémom), sa v krátkom čase po začatí antiretrovírusovej liečby môžu vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, čo mu umožňuje bojovať proti infekciám, ktoré mohli byť dovtedy prítomné bez zjavných príznakov.

- Po začatí užívania liekov na infekciu HIV sa môžu vyskytnúť aj **autoimunitné poruchy** (imunitný systém napáda zdravé tkanivá tela). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Sledujte akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako sú:
 - slabosť svalov,
 - slabosť začínajúcu v rukách a chodidlách a prechádzajúcu nahor smerom k trupu tela,
 - palpitácie (búšenie srdca), tras alebo hyperaktivitu.

→ Ak spozorujete vedľajšie účinky uvedené vyššie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Veľmi časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- pocit na vracanie (nevoľnosť)

Časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- neobvyklé sny
- bolesť hlavy
- závraty
- hnačka
- vracanie
- bolesť brucha
- vetry (*plynatosť*)
- vyrážka
- únava (*vyčerpanosť*)

Menej časté vedľajšie účinky

(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- nízky počet červených krviniek (*anémia*)
- problémy s trávením, vedúce k ťažkostiam po jedle (*dyspepsia*)
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla (*angioedém*)
- svrbenie (*pruritus*)
- žihľavka (*urtikária*)
- bolesť kĺbov (*artralgia*)

→ Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, povedzte to svojmu lekárovi.

Iné účinky, ktoré možno pozorovať počas liečby HIV

Frekvencia nasledovných vedľajších účinkov nie je známa (frekvenciu nemožno stanoviť z dostupných údajov).

- **Problémy s kosťami.** U niektorých pacientov užívajúcich kombinované protívírusové lieky, ako je Descovy, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané *osteonekróza* (odumieranie kostného tkaniva spôsobené prerušením prívodu krvi do kosti). Dlhodobé užívanie tohto typu lieku, užívanie kortikosteroidov, pitie alkoholu, veľmi slabý imunitný systém a nadváha môžu byť niektoré z mnohých rizikových faktorov rozvoja tohto ochorenia. Prejavy osteonekrózy sú:
 - stuhnutosť kĺbov,
 - bolesť kĺbov (najmä bedier, kolien a ramien),
 - problémy s pohybom.

→ Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Descovy

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Descovy obsahuje

Liečivá sú emtricitabín a tenofovir-afafenamid. Každá filmom obalená tableta Descovy obsahuje 200 mg emtricitabínu a tenofovir-afafenamidfumarát zodpovedajúci 25 mg tenofovir-afafenamidu.

Ďalšie zložky sú

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát.

Filmový obal:

Polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol 3350, mastenec, hlinitý lak indigokarmínu (E132).

Ako vyzerá Descovy a obsah balenia

Descovy filmom obalené tablety sú modré tablety obdĺžnikového tvaru, na jednej strane s vtláčeným slovom „GSI“ a na druhej strane s číslom „225“.

Descovy sa dodáva vo fľašiach s 30 tabletami (so silikagélovým vysúšadlom, ktoré treba uchovávať vo fľaši na ochranu tabliet). Silikagélové vysúšadlo je v samostatnom vrecku alebo nádobke a nesmie sa užiť.

K dispozícii sú nasledovné veľkosti balenia: škatule s obsahom 1 fľaše s 30 filmom obalenými tabletami a škatule s obsahom 60 (2 fľaše po 30) a 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
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 Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 262 8702

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}> <{mesiac RRRR}>.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.