

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Descovy 200 mg/10 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 10 mg alafenamidu tenofowiru.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Szara tabletka powlekana w kształcie prostokąta, o wymiarach 12,5 mm × 6,4 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie tabletki, a na drugiej stronie z wytłoczoną liczbą „210”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Descovy jest wskazany w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi do stosowania w leczeniu dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 35 kg) zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) (patrz punkty 4.2 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

#### Dawkowanie

Produkt Descovy należy podawać w sposób przedstawiony w tabeli 1.

**Tabela 1: Dawkowanie produktu Descovy w zależności od innego produktu leczniczego stosowanego w schemacie leczenia HIV**

| Dawka produktu Descovy        | Produkt leczniczy stosowany w skojarzeniu w schemacie leczenia HIV (patrz punkt 4.5)                                          |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Descovy 200/10 mg raz na dobę | Atazanawir z rytonawirem lub kobicystatem<br>Darunawir z rytonawirem lub kobicystatem <sup>1</sup><br>Lopinawir z rytonawirem |
| Descovy 200/25 mg raz na dobę | Dolutegrawir, efawirenz, marawirok, newirapina, ryłpiwiryna, raltegrawir                                                      |

<sup>1</sup> Descovy 200/10 mg w skojarzeniu z darunawirem 800 mg i kobicystatem 150 mg, podawanymi w postaci jednej tabletki, badano u dotychczas nieleczonych pacjentów, patrz punkt 5.1.

#### *Pominięte dawki*

Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Descovy i minęło mniej niż 18 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt Descovy i powrócić do poprzedniego schematu dawkowania. Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Descovy i minęło więcej niż 18 godzin, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu Descovy u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien on przyjąć kolejną tabletkę.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Descovy u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 5.1 i 5.2).

#### *Niewydolność nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Descovy u dorosłych i młodzieży (w wieku co najmniej 12 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg) z oszacowanym klirensiem kreatyniny (ang. *creatinine clearance*, CrCl)  $\geq 30$  ml/min. Należy przerwać podawania produktu Descovy u pacjentów, u których w czasie leczenia oszacowany CrCl zmniejszy się poniżej 30 ml/min (patrz punkt 5.2).

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Descovy u osób dorosłych ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl  $< 15$  ml/min), przewlekłe hemodializowanych; jednakże ogólnie należy unikać podawania produktu Descovy u tych pacjentów, ale można go stosować, jeśli uznano, że potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.4 i 5.2). W dniach wykonywania hemodializy, produkt Descovy należy podawać po zakończeniu hemodializy.

Należy unikać podawania produktu Descovy u pacjentów z oszacowanym CrCl w zakresie od  $\geq 15$  ml/min do  $< 30$  ml/min lub  $< 15$  ml/min, którzy nie są przewlekłe hemodializowani, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu Descovy w tych grupach pacjentów.

Brak dostępnych danych umożliwiających wydanie zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze schyłkową niewydolnością nerek.

#### *Niewydolność wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Descovy u pacjentów z niewydolnością wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Descovy u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała  $< 35$  kg. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Descovy należy przyjmować raz na dobę, z pożywieniem lub bez pożywienia (patrz punkt 5.2). Z powodu gorzkiego smaku zalecane jest, aby tabletki powlekanej nie żuć ani nie rozgniatać.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletki w całości, tabletkę można podzielić na pół i przyjąć obie połowy jedna po drugiej, upewniając się, że cała dawka została przyjęta od razu.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Pacjenci zakażeni równocześnie HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczeni przeciwretrowirusowo, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących prowadzić do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Descovy u pacjentów zakażonych równocześnie HIV-1 i wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*, HCV).

Alafenamid tenofowiru wykazuje aktywność przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*, HBV). Przerwanie stosowania produktu Descovy u pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV, którzy przerwali stosowanie produktu Descovy, należy ściśle monitorować zarówno pod względem stanu klinicznego, jak i wyników badań laboratoryjnych, przez co najmniej kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia.

### Choroby wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Descovy u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeśli u tych pacjentów wystąpią objawy świadczące o nasileniu choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

### Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

### Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanej etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od

rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Podczas reaktywacji immunologicznej odnotowano również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

#### Pacjenci zakażeni HIV-1 z mutacjami

Należy unikać podawania produktu Descovy pacjentom zakażonym HIV-1 z mutacją K65R wcześniej leczonym przeciwwretrowirusowo (patrz punkt 5.1).

#### Leczenie trzema nukleozydami

Istnieją doniesienia o występowaniu dużego odsetka niepowodzeń wirusologicznych i pojawienia się oporności na wczesnym etapie po podawaniu dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu z lamiwudyną i abakawirem, jak również z lamiwudyną i dydanozyną w schemacie raz na dobę. Z tego powodu mogą wystąpić te same problemy w przypadku podawania produktu Descovy z trzecim analogiem nukleozydów.

#### Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących produkt Descovy, lub u których stosowana jest inna terapia przeciwwretrowirusowa, wciąż mogą rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego tacy pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

#### Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

#### Nefrotoksyczność

Po wprowadzeniu do obrotu produktów leczniczych zawierających alafenamid tenofowiru u pacjentów stosujących te produkty zgłaszano przypadki zaburzenia czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek i zaburzenia czynności kanalikula bliższego. Nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka nefrotoksyczności w wyniku przewlekłej ekspozycji na małe stężenia tenofowiru ze względu na podawanie alafenamidu tenofowiru (patrz punkt 5.3).

Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów przed lub w momencie rozpoczęcia leczenia produktem Descovy wykonać ocenę czynności nerek, a także, aby kontrolować tę czynność w trakcie leczenia stosownie do stanu klinicznego. U pacjentów, u których wystąpi kłócznie istotne zmniejszenie czynności nerek lub wystąpią dowody na zaburzenia czynności kanalikula bliższego, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Descovy.

#### Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekle hemodializowani

Ogólnie należy unikać podawania produktu Descovy, ale można go stosować u osób dorosłych ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl < 15 ml/min), przewlekle hemodializowanych,

jeżeli potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem (patrz punkt 4.2). W badaniu emtrycytabiny + alafenamidu tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem + kobicystatem w postaci jednej tabletki (E/C/F/TAF) u pacjentów zakażonych HIV-1 ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl < 15 ml/min), przewlekłe hemodializowanych, skuteczność utrzymywała się przez 48 tygodni, jednakże ekspozycja na emtrycytabinę była znacząco większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Chociaż nie zidentyfikowano nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa, to konsekwencje zwiększonego narażenia na emtrycytabinę pozostają niepewne (patrz punkty 4.8 i 5.2).

#### Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Descovy i niektórych leków przeciwdrgawkowych (np. karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital i fenytoina), leków przeciwprątковых (np. ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna), dziurawca zwyczajnego i inhibitorów proteazy HIV (ang. *protease inhibitor*, PI) innych niż atazanawir, lopinawir i darunawir (patrz punkt 4.5).

Produktu Descovy nie należy podawać równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi alafenamid tenofowiru, dizoproksyl tenofowiru, emtrycytabinę, lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru.

#### Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produktu Descovy nie należy podawać równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi alafenamid tenofowiru, dizoproksyl tenofowiru, emtrycytabinę, lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru.

#### Emtrycytabina

Przeprowadzone *in vitro* oraz kliniczne badania farmakokinetyczne interakcji lekowych wykazały, że możliwość interakcji emtrycytabiny z innymi produktami leczniczymi za pośrednictwem CYP jest niewielka. Równoczesne podawanie emtrycytabiny z produktami leczniczymi, które są eliminowane poprzez aktywne wydzielanie kanalikowe, może spowodować zwiększenie stężenia emtrycytabiny i (lub) równocześnie podawanego produktu leczniczego. Produkty lecznicze, które zmniejszają czynność nerek, mogą spowodować zwiększenie stężenia emtrycytabiny.

#### Alafenamid tenofowiru

Alafenamid tenofowiru jest transportowany przez glikoproteinę P (P-gp) i białko oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Produkty lecznicze, które silnie wpływają na aktywność P-gp i BCRP, mogą prowadzić do zmian we wchłanianiu alafenamidu tenofowiru. Oczekuje się, że produkty lecznicze, które indukują aktywność P-gp (np. ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenobarbital), zmniejszają wchłanianie alafenamidu tenofowiru, powodując zmniejszenie stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu Descovy i rozwoju oporności. Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Descovy z innymi produktami leczniczymi, które hamują aktywność P-gp i BCRP (np. kobicystat, rytonawir, cyklosporyna), zwiększa wchłanianie alafenamidu tenofowiru oraz jego stężenie w osoczu. Na podstawie danych pochodzących z badania *in vitro* nie oczekuje się, że równoczesne podawanie alafenamidu tenofowiru i inhibitorów oksydazy ksantyny (np. febuksostatu) zwiększy ekspozycję ogólnoustrojową na tenofowir *in vivo*.

Alafenamid tenofowiru nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 *in vitro*. Nie jest inhibitorem ani induktorem CYP3A *in vivo*. Alafenamid tenofowiru jest substratem OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro*. Na dystrybucję alafenamidu tenofowiru w organizmie może wpływać aktywność OATP1B1 i OATP1B3.

#### Inne interakcje

Alafenamid tenofowiru nie jest inhibitorem ludzkiej glukuronylotransferazy urydynodifosforanu (ang. *uridine diphosphate glucuronosyltransferase*, UGT) 1A1 *in vitro*. Nie wiadomo, czy alafenamid tenofowiru jest inhibitorem innych enzymów z grupy UGT. Emtrycytabina nie hamowała reakcji glukuronidacji nieswoistego substratu UGT *in vitro*.

W tabeli 2 wymieniono interakcje zachodzące między składnikami produktu Descovy a ewentualnie podawanymi równocześnie produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”). Opisane interakcje oparte są na badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem produktu Descovy lub składników produktu Descovy jako pojedynczych substancji i (lub) w skojarzeniu, albo są one możliwymi interakcjami lekowymi, które mogą występować podczas stosowania produktu Descovy.

**Tabela 2: Interakcje pomiędzy poszczególnymi składnikami produktu Descovy i innymi produktami leczniczymi**

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego <sup>1</sup> | Wpływ na stężenia produktów leczniczych.<br>Średnia procentowa zmiana<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                               | Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Descovy                                              |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LEKI PRZECIWZAKAŹNE</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                               |
| <b>Leki przeciwgrzybicze</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                               |
| Ketokonazol<br>Itrakonazol                                          | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Descovy.<br><br>W przypadku równoczesnego podawania ketokonazolu lub itraconazolu, które są silnymi inhibitorami P-gp, oczekuje się zwiększenia stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu.                                                                    | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/10 mg raz na dobę.                                                     |
| Flukonazol<br>Izawukonazol                                          | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Descovy.<br><br>Równoczesne podawanie flukonazolu lub isawukonazolu może zwiększyć stężenie alafenamidu tenofowiru w osoczu.                                                                                                                                 | Dawkowanie produktu Descovy zgodnie z równocześnie stosowanym lekiem przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.2). |
| <b>Leki przeciwprątkowe</b>                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                               |
| Ryfabutyna<br>Ryfampicyna<br>Ryfapentyna                            | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Descovy.<br><br>Równoczesne podawanie ryfampicyny, ryfabutyny lub ryfapentyny, z których wszystkie są induktorami P-gp, może zmniejszyć stężenie alafenamidu tenofowiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności. | Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Descovy i ryfabutyny, ryfampicyny lub ryfapentyny.            |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego <sup>1</sup>                                                                                        | Wpływ na stężenia produktów leczniczych.<br>Średnia procentowa zmiana<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Descovy                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Produkty lecznicze przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C</b>                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                  |
| Ledipaswir (90 mg raz na dobę)/sofosbuwir (400 mg raz na dobę), emtrycytabina (200 mg raz na dobę)/ alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę) <sup>3</sup> | <p>Ledipaswir:<br/>AUC: ↑ 79%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 65%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 93%</p> <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↑ 47%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 29%</p> <p>Metabolit sofosbuwiru<br/>GS-331007:<br/>AUC: ↑ 48%<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 66%</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Alafenamid tenofowiru:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> | Nie jest konieczne dostosowanie dawki ledipaswiru lub sofosbuwiru. Dawkowanie produktu Descovy zgodnie z równocześnie stosowanym lekiem przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.2). |
| Ledipaswir (90 mg raz na dobę)/sofosbuwir (400 mg raz na dobę), emtrycytabina (200 mg raz na dobę)/ alafenamid tenofowiru (25 mg raz na dobę) <sup>4</sup> | <p>Ledipaswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolit sofosbuwiru<br/>GS-331007:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Alafenamid tenofowiru:<br/>AUC: ↑ 32%<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p>                         | Nie jest konieczne dostosowanie dawki ledipaswiru lub sofosbuwiru. Dawkowanie produktu Descovy zgodnie z równocześnie stosowanym lekiem przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.2). |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego <sup>1</sup>                                                                                                                       | Wpływ na stężenia produktów leczniczych.<br>Średnia procentowa zmiana<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Descovy                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofosbuvir (400 mg raz na dobę)/welpataswir (100 mg raz na dobę), emtrycytabina (200 mg raz na dobę)/ alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę) <sup>3</sup>                              | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↑ 37%<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolit sofosbuwiru GS-331007:<br/>AUC: ↑ 48%<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 58%</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↑ 50%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 30%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 60%</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Alafenamid tenofowiru:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 20%</p>                                                           | Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru, welpataswiru lub woksylaprewiru. Dawkowanie produktu Descovy zgodnie z równocześnie stosowanym lekiem przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.2). |
| Sofosbuvir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg+ 100 mg raz na dobę) <sup>7</sup> / emtrycytabina (200 mg raz na dobę)/ alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę) <sup>3</sup> | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 27%</p> <p>Metabolit sofosbuwiru GS-331007:<br/>AUC: ↑ 43%<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 46%<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Woksylaprewir:<br/>AUC: ↑ 171%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 350%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 92%</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Alafenamid tenofowiru:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p> |                                                                                                                                                                                                   |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego <sup>1</sup>                                                                                                                                          | Wpływ na stężenia produktów leczniczych.<br>Średnia procentowa zmiana<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Descovy                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofosbuvir/welpataswir/<br>woksylaprewir<br>(400 mg/100 mg/100 mg+<br>100 mg raz na dobę) <sup>7</sup> /<br>emtrycytabina (200 mg raz na<br>dobę)/ alafenamid tenofowiru<br>(25 mg raz na dobę) <sup>4</sup> | Sofosbuvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Metaoblit sofosbuviru GS-<br>331007:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Welpataswir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Woksylaprewir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Emtrycytabina:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↑ 52%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 32% | Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuviru, welpataswiru lub woksylaprewiru. Dawkowanie produktu Descovy zgodnie z równocześnie stosowanym lekiem przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.2). |
| <b>LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE</b>                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Inhibitory proteazy HIV</b>                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                   |
| Atazanawir/kobicystat<br>(300 mg/150 mg raz na dobę),<br>alafenamid tenofowiru (10 mg)                                                                                                                       | Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↑ 75%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 80%<br><br>Atazanawir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/10 mg raz na dobę.                                                                                                                                         |
| Atazanawir/rytonawir (300/100 mg<br>raz na dobę), alafenamid<br>tenofowiru (10 mg)                                                                                                                           | Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↑ 91%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 77%<br><br>Atazanawir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/10 mg raz na dobę.                                                                                                                                         |
| Darunawir/kobicystat (800/150 mg<br>raz na dobę), alafenamid<br>tenofowiru (25 mg raz na dobę) <sup>5</sup>                                                                                                  | Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Tenofowir:<br>AUC: ↑ 224%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 216%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 221%<br><br>Darunawir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                   | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/10 mg raz na dobę.                                                                                                                                         |

| <b>Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego<sup>1</sup></b>                | <b>Wpływ na stężenia produktów leczniczych.<br/>Średnia procentowa zmiana<br/>AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>2</sup></b>                                                                                                                                                            | <b>Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Descovy</b>                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Darunawir/rytonawir (800/100 mg raz na dobę), alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę)  | Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 105%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 142%<br><br>Darunawir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                             | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/10 mg raz na dobę.                                                                             |
| Lopinawir/rytonawir (800/200 mg raz na dobę), alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę)  | Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↑ 47%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 119%<br><br>Lopinawir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                                                                                  | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/10 mg raz na dobę.                                                                             |
| Typranawir/rytonawir                                                                     | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Descovy.<br><br>Typranawir/rytonawir prowadzi do indukcji P-gp. W przypadku stosowania typranawiru/rytonawiru w skojarzeniu z produktem Descovy oczekuje się zmniejszenia ekspozycji na alafenamid tenofowiru. | Nie zaleca się równoczesnego podawania z produktem Descovy.                                                                           |
| Inne inhibitory proteazy                                                                 | Działanie nie jest znane.                                                                                                                                                                                                                                                                      | Nie ma dostępnych danych umożliwiających sformułowanie zaleceń dawkowania dla równoczesnego podawania z innymi inhibitorami proteazy. |
| <b>Inne leki przeciwretrowirusowe</b>                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       |
| Dolutegrawir (50 mg raz na dobę), alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę) <sup>3</sup> | Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Dolutegrawir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                                                                                        | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/25 mg raz na dobę.                                                                             |
| Rylpiwiryna (25 mg raz na dobę), alafenamid tenofowiru (25 mg raz na dobę)               | Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Rylpiwiryna:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                                                                                         | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/25 mg raz na dobę.                                                                             |
| Efawirenz (600 mg raz na dobę), alafenamid tenofowiru (40 mg raz na dobę) <sup>4</sup>   | Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↓ 14%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 22%                                                                                                                                                                                                                               | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/25 mg raz na dobę.                                                                             |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego <sup>1</sup>                                                                                                | Wpływ na stężenia produktów leczniczych.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                      | Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Descovy                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Marawirok<br>Newirapina<br>Raltegrawir                                                                                                                             | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Descovy.<br><br>Nie oczekuje się wpływu marawiroku, newirapiny lub raltegrawiru na ekspozycję na alafenamid tenofowiru. Nie oczekuje się również wpływu na drogi metabolizmu i wydalania związane z marawirokiem, newirapiną lub raltegrawirem.                  | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/25 mg raz na dobę.                                                                                                       |
| <b>LEKI PRZECIWDRGAWKOWE</b>                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                 |
| Okskarbazepina<br>Fenobarbital<br>Fenytoina                                                                                                                        | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Descovy.<br><br>Równoczesne podawanie okskarbazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny, z których wszystkie są induktorami P-gp, może zmniejszyć stężenie alafenamidu tenofowiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności. | Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Descovy z okskarbazepiną, fenobarbitalem lub fenytoiną.                                                         |
| Karbamazepina (dawka dostosowywana w zakresie od 100 mg do 300 mg dwa razy na dobę), emtrycytabina/alafenamid tenofowiru (200 mg/25 mg raz na dobę) <sup>5,6</sup> | Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↓ 55%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 57%<br><br>Równoczesne podawanie karbamazepiny, induktora P-gp, zmniejsza stężenie alafenamidu tenofowiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności.                                                                                      | Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Descovy z karbamazepiną.                                                                                        |
| <b>LEKI PRZECIWDEPRESYJNE</b>                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                 |
| Sertralina (50 mg raz na dobę), alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę) <sup>3</sup>                                                                             | Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Sertralina:<br>AUC: ↑ 9%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 14%                                                                                                                                                                                                                             | Nie jest konieczne dostosowanie dawki sertraliny. Dawkowanie produktu Descovy zgodnie z równocześnie stosowanym lekiem przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.2). |
| <b>PRODUKTY ZIOŁOWE</b>                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                 |
| Dziurawiec zwyczajny ( <i>Hypericum perforatum</i> )                                                                                                               | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Descovy.<br><br>Równoczesne podawanie dziurawca zwyczajnego, induktora P-gp, może zmniejszyć stężenie alafenamidu tenofowiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności.                                                | Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Descovy i dziurawca zwyczajnego.                                                                                |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego <sup>1</sup>                                                                                               | Wpływ na stężenia produktów leczniczych.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                              | Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Descovy                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                        |
| Cyklosporyna                                                                                                                                                      | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Descovy.<br><br>W przypadku równoczesnego podawania cyklosporyny, która jest silnym inhibitorem P-gp, oczekuje się zwiększenia stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu. | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/10 mg raz na dobę.                                                                                                                              |
| <b>DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</b>                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                        |
| Norgestymat (0,180/0,215/0,250 mg raz na dobę), etynyloestradiol (0,025 mg raz na dobę), emtrycytabina/alafenamid tenofowiru (200/25 mg raz na dobę) <sup>5</sup> | Norelgestromin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Norgestrel:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Etynyloestradiol:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                | Nie jest konieczne dostosowanie dawki norgestymatu/etynyloestradiolu. Dawkowanie produktu Descovy zgodnie z równocześnie przyjmowanym lekiem przeciwwretrowirusowym (patrz punkt 4.2). |
| <b>LEKI USPOKAJAJĄCE/NASENNE</b>                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                        |
| Midazolam podawany doustnie (2,5 mg dawka pojedyncza), alafenamid tenofowiru (25 mg raz na dobę)                                                                  | Midazolam:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                             | Nie jest konieczne dostosowanie dawki midazolamu. Dawkowanie produktu Descovy zgodnie z równocześnie stosowanym lekiem przeciwwretrowirusowym (patrz punkt 4.2).                       |
| Midazolam podawany dożylnie (1 mg dawka pojedyncza), alafenamid tenofowiru (25 mg raz na dobę)                                                                    | Midazolam:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                        |

<sup>1</sup> Jeśli podano dawki, są to dawki stosowane w badaniach klinicznych dotyczących interakcji lekowych.

<sup>2</sup> Jeśli dostępne są dane z badań dotyczących interakcji lekowych.

<sup>3</sup> Badanie przeprowadzono z elwitegrawirem/kobicystatem/emtrycytabiną/alafenamidem tenofowiru w postaci jednej tabletki.

<sup>4</sup> Badanie przeprowadzono z emtrycytabiną/rylpiwiryną/alafenamidem tenofowiru w postaci jednej tabletki.

<sup>5</sup> Badanie przeprowadzone z produktem Descovy.

<sup>6</sup> Emtrycytabina/alafenamid tenofowiru były przyjmowane w tym badaniu z pożywieniem.

<sup>7</sup> Badanie przeprowadzone z wykorzystaniem dodatkowej dawki woksylaprewiru 100 mg w celu osiągnięcia ekspozycji na woksylaprewir oczekiwanych u pacjentów zakażonych HCV.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań produktu Descovy lub jego składników u kobiet w okresie ciąży. Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania alafenamidu tenofowiru u kobiet w ciąży. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują jednak, że emtrycytabina nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/norowodka.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu emtrycytabiny na parametry płodności, ciążę, rozwój płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka. Badania na zwierzętach dotyczące alafenamidu tenofowiru nie wykazały szkodliwego wpływu na parametry płodności, ciążę lub rozwój płodu (patrz punkt 5.3).

Produkt Descovy należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy alafenamid tenofowiru przenika do mleka ludzkiego. Emtrycytabina przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że tenofowir przenika do mleka.

Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodków i (lub) dzieci. Dlatego produktu Descovy nie należy stosować podczas karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

#### Płodność

Brak danych dotyczących płodności po zastosowaniu produktu Descovy u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru na przebieg kojarzenia zwierząt lub na parametry płodności (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Descovy może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia produktem Descovy zgłaszano przypadki zawrotów głowy.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena działań niepożądanych opiera się na danych bezpieczeństwa stosowania uzyskanych z wszystkich badań II i III fazy, w których pacjenci zakażeni HIV-1 otrzymywali produkty lecznicze zawierające emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru oraz doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu. W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych, otrzymujących emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki zawierającej 150 mg elwitegrawiru, 150 mg kobicystatu, 200 mg emtrycytabiny oraz 10 mg alafenamidu tenofowiru (w postaci fumaranu) (E/C/F/TAF) przez 144 tygodni, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (7%), nudności (11%) i ból głowy (6%).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane w tabeli 3 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określone są w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

**Tabela 3: Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych<sup>1</sup>**

| Częstość występowania                                    | Działanie niepożądane                                                 |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>                |                                                                       |
| Niezbyt często:                                          | niedokrwistość <sup>2</sup>                                           |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i>                             |                                                                       |
| Często:                                                  | niezwykłe sny                                                         |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>                       |                                                                       |
| Często:                                                  | ból głowy, zawroty głowy                                              |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                        |                                                                       |
| Bardzo często:                                           | nudności                                                              |
| Często:                                                  | biegunka, wymioty, ból brzucha, wzdęcia                               |
| Niezbyt często:                                          | niestrawność                                                          |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>              |                                                                       |
| Często:                                                  | wysypka                                                               |
| Niezbyt często:                                          | obrzęk naczynioruchowy <sup>3,4</sup> , świąd, pokrzywka <sup>4</sup> |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> |                                                                       |
| Niezbyt często:                                          | ból stawów                                                            |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>       |                                                                       |
| Często:                                                  | zmęczenie                                                             |

<sup>1</sup> Z wyjątkiem obrzęku naczynioruchowego, niedokrwistości i pokrzywki (patrz przypisy 2, 3 i 4), wszystkie działania niepożądane zidentyfikowano w badaniach klinicznych z produktami zawierającymi F/TAF. Częstość występowania określono podczas 144 tygodni leczenia w badaniach klinicznych III fazy z E/C/F/TAF u 866 dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych (GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111).

<sup>2</sup> To działanie niepożądane nie było obserwowane w badaniach klinicznych z produktami zawierającymi F/TAF, ale zostało odnotowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu emtrycytabiny podawanej z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

<sup>3</sup> To działanie niepożądane zostało odnotowane dla produktów zawierających emtrycytabinę po wprowadzeniu do obrotu.

<sup>4</sup> To działanie niepożądane zostało odnotowane dla produktów zawierających alafenamid tenofowiru po wprowadzeniu do obrotu.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

U zakażonych HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności, na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Odnotowano również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

#### *Martwica kości*

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub długotrwale stosujących CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

#### *Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących lipidów*

W badaniach z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych, w obu leczonych grupach, grupie leczonej fumaranem alafenamidu tenofowiru i grupie leczonej fumaranem dizoproksylu tenofowiru, w 144. tygodniu odnotowano zwiększenie w stosunku do wartości początkowych następujących parametrów lipidowych mierzonych na czczo: stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu bezpośrednio transportowanego przez lipoproteinę niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*, LDL) i lipoproteinę wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*, HDL) oraz triglicerydów. Mediana zwiększenia tych parametrów w stosunku do wartości początkowych była w 144. tygodniu większa w grupie leczonej E/C/F/TAF niż w grupie leczonej elwitegrawirem 150 mg/ kobicystatem 150 mg/emtrycytabiną 200 mg/dizoproksylem tenofowiru (w postaci fumaranu) 245 mg (E/C/F/TDF) ( $p < 0,001$  dla różnicy między leczonymi grupami dla stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL i HDL i triglicerydów na czczo). Mediana (Q1, Q3) zmiany względem wartości początkowej stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do stężenia cholesterolu HDL w 144. tygodniu wynosiła 0,2 (-0,3; 0,7) w grupie leczonej E/C/F/TAF i 0,1 (-0,4; 0,6) w grupie leczonej E/C/F/TDF ( $p = 0,006$  dla różnicy między grupami leczonymi).

W badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów ze zmniejszoną wiramią, przy zmianie schematu leczenia z emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru na produkt Descovy przy zachowaniu trzeciego leku przeciwretrowirusowego (badanie GS-US-311-1089), w grupie produktu Descovy obserwowano zwiększenie parametrów lipidów na czczo: cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oznaczanego bezpośrednio oraz triglicerydów w odniesieniu do wartości początkowych w porównaniu z niewielką zmianą w grupie przyjmującej emtrycytabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru ( $p \leq 0,009$  dla różnicy pomiędzy grupami dla zmian w stosunku do wartości początkowej). W 96. tygodniu zmiany mediany wartości dla cholesterolu HDL i glukozy na czczo lub stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL na czczo w stosunku do wartości początkowej w obu grupach były niewielkie. Żadna ze zmian nie została uznana za klinicznie istotną.

W badaniu z udziałem dorosłych pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa, u których zmieniono schemat leczenia abakawirem/lamiwudyną na produkt Descovy, kontynuując stosowanie trzeciego przeciwretrowirusowego produktu leczniczego (badanie GS-US-311-1717), wystąpiły minimalne zmiany w parametrach lipidów.

#### *Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru oceniano w ciągu 48 tygodni w otwartym badaniu klinicznym (GS-US-292-0106), w którym zakażone HIV-1, dotychczas nieleczone dzieci i młodzież w wieku od 12 do < 18 lat otrzymywały emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki. Profil bezpieczeństwa emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru podawanych z elwitegrawirem i kobicystatem u 50 pacjentów z grupy młodzieży był podobny do tego u dorosłych (patrz punkt 5.1).

#### Inne szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru oceniano w ciągu 144 tygodni w otwartym badaniu klinicznym (GS-US-292-0112), w którym 248 pacjentów zakażonych HIV-1 dotychczas nieleczonych ( $n = 6$ ) lub ze zmniejszonym mianem wirusa ( $n = 242$ ), z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego metodą Cockcrofta-Gaulta [eGFR<sub>CG</sub>]: 30-69 ml/min) otrzymywało emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki. Profil bezpieczeństwa u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek był podobny do tego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 5.1).

Bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru oceniano przez 48 tygodni w badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby z pojedynczym ramieniem (GS-US-292-1825), w którym 55 pacjentów zakażonych HIV-1 ze zmniejszonym mianem wirusa oraz ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR<sub>CG</sub> < 15 ml/min), przewlekłe hemodializowanych, otrzymywało emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki. Nie zidentyfikowano nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekłe hemodializowanych, przyjmujących emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci zakażeni równocześnie HIV i HBV*

Bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki (elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru [E/C/F/TAF]) oceniono u 72 pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV leczonych przeciw HIV w otwartym badaniu klinicznym (GS-US-292-1249) przez 48 tygodni, którym

zmieniono aktualny schemat leczenia przeciwwirusowego (obejmujący fumaran dizoproksylu tenofowiru [TDF] u 69 z 72 pacjentów) na E/C/F/TAF. Na podstawie tych ograniczonych danych stwierdzono, że profil bezpieczeństwa stosowania emtrycytabiny + alafenamidu tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV był podobny do tego u pacjentów zakażonych tylko HIV-1 (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8). Leczenie przedawkowania produktu Descovy obejmuje ogólne środki wspomagające, w tym monitorowanie czynności życiowych oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta.

Emtrycytabinę można usunąć za pomocą hemodializy, która usuwa około 30% dawki emtrycytabiny w trakcie 3 godzin dializy rozpoczętej w ciągu 1,5 godziny od podania emtrycytabiny. Tenofowir jest skutecznie usuwany za pomocą hemodializy, ze współczynnikiem ekstrakcji około 54%. Nie wiadomo, czy emtrycytabinę lub tenofowir można usunąć za pomocą dializy otrzewnowej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwwirusowy do stosowania ogólnego; połączenia leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HIV. Kod ATC: J05AR17.

#### Mechanizm działania

Emtrycytabina jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) oraz nukleozydowym analogiem 2'-deoksycytyny. Emtrycytabina ulega fosforylacji przez enzymy komórkowe, tworząc trójfosforan emtrycytabiny. Trójfosforan emtrycytabiny hamuje replikację HIV poprzez włączenie do wirusowego kwasu deoksyrybonukleinowego (ang. *deoxyribonucleic acid*, DNA) za pomocą odwrotnej transkryptazy (ang. *reverse transcriptase*, RT) HIV, co powoduje zakończenie łańcucha DNA. Emtrycytabina wykazuje aktywność przeciw HIV-1, HIV-2 i HBV.

Alafenamid tenofowiru jest nukleotydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI) i amidofosfonianem proleku tenofowiru (analogu monofosforanu 2'-deoksyadenozyny). Alafenamid tenofowiru przenika do komórek i ze względu na zwiększoną trwałość w osoczu i wewnątrzkomórkową aktywację w wyniku hydrolizy przez katepsynę A, alafenamid tenofowiru jest bardziej skuteczny niż fumaran dizoproksylu tenofowiru w gromadzeniu tenofowiru w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) lub w komórkach docelowych HIV, w tym w limfocytach i w makrofagach. Następnie wewnątrzkomórkowy tenofowir ulega fosforylacji do farmakologicznie aktywnego metabolitu difosforanu tenofowiru. Difosforan tenofowiru hamuje replikację HIV przez włączenie do wirusowego DNA za pośrednictwem RT HIV, co powoduje zakończenie łańcucha DNA.

Tenofowir wykazuje aktywność przeciw HIV-1, HIV-2 i HBV.

## Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Emtrycytabina i alafenamid tenofowiru wykazały synergistyczne działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej. Nie zaobserwowano działania antagonistycznego emtrycytabiny ani alafenamidu tenofowiru w przypadku skojarzenia z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Działanie przeciwwirusowe emtrycytabiny na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano w liniach komórek limfoblastoidalnych, linii komórek MAGI CCR5 i PBMC. Wartości 50% stężenia skutecznego ( $EC_{50}$ ) dla emtrycytabiny znajdowały się w zakresie od 0,0013 do 0,64  $\mu$ M. Emtrycytabina wykazywała działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na HIV-1 podtypu A, B, C, D, E, F i G (wartości  $EC_{50}$  w zakresie od 0,007 do 0,075  $\mu$ M) i działanie swoiste dla poszczególnych szczepów na HIV-2 (wartości  $EC_{50}$  w zakresie od 0,007 do 1,5  $\mu$ M).

Działanie przeciwwirusowe alafenamidu tenofowiru na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 podtypu B oceniano na liniach komórek limfoblastoidalnych, PBMC, pierwotnych monocytach i (lub) makrofagach i limfocytach T CD4+. Wartości  $EC_{50}$  dla alafenamidu tenofowiru znajdowały się w zakresie od 2,0 do 14,7 nM. Alafenamid tenofowiru wykazywał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na wszystkie grupy HIV-1 (M, N i O), w tym podtypu A, B, C, D, E, F i G (wartości  $EC_{50}$  w zakresie od 0,10 do 12,0 nM) i działanie swoiste dla poszczególnych szczepów na HIV-2 (wartości  $EC_{50}$  w zakresie od 0,91 do 2,63 nM).

## Oporność

### *In vitro*

Zmniejszona wrażliwość na emtrycytabinę jest związana z mutacjami M184V/I w RT HIV-1.

Izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na alafenamid tenofowiru wykazują mutację K65R w RT HIV-1; ponadto przejściowo obserwowano mutację K70E w RT HIV-1.

### *Pacjenci dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo*

W analizie zbiorczej dotyczącej pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo, którzy przyjmowali emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru (10 mg) podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki w badaniach III fazy GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111, przeprowadzono genotypowanie izolatów HIV-1 z osocza wszystkich pacjentów z wiremią RNA HIV-1  $\geq 400$  kopii/ml, z potwierdzonym niepowodzeniem wirusologicznym w 144. tygodniu lub w czasie wcześniejszego przerwania terapii badanym lekiem. Do 144. tygodnia obserwowano rozwój jednej lub kilku pierwotnych mutacji związanych z opornością na emtrycytabinę, alafenamid tenofowiru lub elwitegrawir w izolatach HIV-1 uzyskanych od 12 z 22 pacjentów z poddanymi ocenie danymi genotypowania z porównania izolatów na początku badania i w chwili niepowodzenia leczenia E/C/F/TAF (12 z 866 pacjentów [1,4%]) w porównaniu z 12 z 20 izolatów w chwili niepowodzenia leczenia uzyskanych od pacjentów z możliwymi do oceny danymi genotypowania, z grupy leczonej E/C/F/TDF (12 z 867 pacjentów [1,4%]). W grupie leczonej E/C/F/TAF występowały następujące mutacje: M184V/I (n = 11) i K65R/N (n = 2) w RT oraz T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) i N155H (n = 2) w integracie. W izolatach HIV-1 uzyskanych od 12 pacjentów, u których rozwinęła się oporność w grupie leczonej E/C/F/TDF, występowały następujące mutacje: M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) i L210W (n = 1) w RT oraz E92Q/V (n = 4) i Q148R (n = 2), i N155H/S (n = 3) w integracie. W większości izolatów HIV-1 uzyskanych od pacjentów w obu grupach terapeutycznych, w których doszło do rozwoju mutacji oporności wirusa na elwitegrawir w integracie, doszło również do rozwoju mutacji oporności wirusa na emtrycytabinę w RT.

### *Pacjenci zakażeni równocześnie HIV i HBV*

Podczas badania klinicznego pacjentów zakażonych HIV ze zmniejszonym mianem wirusa z równoczesnym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, którzy przyjmowali emtrycytabinę, alafenamid tenofowiru podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki (E/C/F/TAF) przez 48 tygodni (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacjentów zakwalifikowano do analizy oporności. Nie stwierdzono u tych 2 pacjentów żadnych podstawień aminokwasów w HIV-1 i HBV, które mogłyby świadczyć o oporności na którykolwiek ze składników produktu E/C/F/TAF.

*Oporność krzyżowa u pacjentów zakażonych HIV-1, dotychczas nieleczonych lub ze zmniejszonym mianem wirusa*

Wirusy odporne na emtrycyabinę z substytucją M184V/I były odporne krzyżowo na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę.

Mutacje K65R i K70E powodują zmniejszenie wrażliwości na abakawir, dydanozynę, lamiwudynę, emtrycyabinę i tenofowir, ale zachowują wrażliwość na zydowudynę.

Oporny na wiele nukleozydów HIV-1 z mutacją polegającą na podwójnym podstawieniu T69S lub z mutacją złożoną Q151M zawierającą K65R wykazywał zmniejszoną wrażliwość na alafenamid tenofowiru.

### Dane kliniczne

Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Descovy u dotychczas nieleczonych pacjentów.

Skuteczność kliniczną produktu Descovy ustalono na podstawie badań z zastosowaniem emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru podawanych z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki E/C/F/TAF.

### *Zakażenia HIV-1 pacjenci dotychczas nieleczeni*

W badaniach GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej emtrycyabinę 200 mg i alafenamid tenofowiru 10 mg (n = 866) raz na dobę lub emtrycyabinę 200 mg + dizoproksyl tenofowiru (w postaci fumaranu) 245 mg (n = 867) raz na dobę, w obu przypadkach podawane z elwitegrawirem 150 mg + kobicystatem 150 mg w postaci jednej tabletki. Średni wiek wynosił 36 lat (zakres: 18-76), 85% pacjentów stanowili mężczyźni, 57% było rasy białej, 25% rasy czarnej, a 10% rasy azjatyckiej. 19% pacjentów było pochodzenia hiszpańskiego i latynoamerykańskiego. Średnie początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,5 log<sub>10</sub> kopii/ml (zakres: 1,3-7,0) i 23% miało początkowe miano wirusa > 100 000 kopii/ml. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 427 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: 0-1 360) i 13% wykazywało liczbę komórek CD4+ < 200 komórek/mm<sup>3</sup>.

Wykazano statystycznie lepsze działanie E/C/F/TAF w odniesieniu do miana RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w porównaniu z E/C/F/TDF w 144. tygodniu. Różnica procentowa wynosiła 4,2% (95% CI: od 0,6% do 7,8%). Zbiorcze wyniki leczenia po 48 i 144 tygodniach przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4: Zbiorcze wyniki leczenia przeciwwirusowego w badaniach GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 w tygodniach 48. i 144.<sup>a,b</sup>**

|                                                                                                               | 48. tydzień                  |                                     | 144. tydzień                   |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
|                                                                                                               | E/C/F/TAF<br>(n = 866)       | E/C/F/TDF <sup>c</sup><br>(n = 867) | E/C/F/TAF<br>(n = 866)         | E/C/F/TDF<br>(n = 867) |
| <b>RNA HIV-1 &lt; 50 kopii/ml</b>                                                                             | 92%                          | 90%                                 | 84%                            | 80%                    |
| Różnica w leczeniu                                                                                            | 2,0% (95% CI: -0,7% do 4,7%) |                                     | 4,2% (95% CI: od 0,6% do 7,8%) |                        |
| <b>RNA HIV-1 ≥ 50 kopii/ml<sup>c</sup></b>                                                                    | 4%                           | 4%                                  | 5%                             | 4%                     |
| <b>Brak danych wirusologicznych w 48. lub 144. tygodniu</b>                                                   | 4%                           | 6%                                  | 11%                            | 16%                    |
| Przerwanie przyjmowania badanego leku z powodu działań niepożądanych lub zgon <sup>d</sup>                    | 1%                           | 2%                                  | 1%                             | 3%                     |
| Przerwanie przyjmowania badanego leku z innych przyczyn i ostatnie miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml <sup>c</sup> | 2%                           | 4%                                  | 9%                             | 11%                    |
| Brak danych w danym przedziale czasu, ale pacjent przyjmuje badany lek                                        | 1%                           | < 1%                                | 1%                             | 1%                     |
| <b>Odsetek (%) pacjentów z mianem RNA HIV-1 &lt; 50 kopii/ml w podgrupach</b>                                 |                              |                                     |                                |                        |
| <b>Wiek</b>                                                                                                   |                              |                                     |                                |                        |
| < 50 lat                                                                                                      | 716/777 (92%)                | 680/753 (90%)                       | 647/777 (83%)                  | 602/753 (80%)          |
| ≥ 50 lat                                                                                                      | 84/89 (94%)                  | 104/114 (91%)                       | 82/89 (92%)                    | 92/114 (81%)           |
| <b>Płeć</b>                                                                                                   |                              |                                     |                                |                        |
| Mężczyzna                                                                                                     | 674/733 (92%)                | 673/740 (91%)                       | 616/733 (84%)                  | 603/740 (81%)          |
| Kobieta                                                                                                       | 126/133 (95%)                | 111/127 (87%)                       | 113/133 (85%)                  | 91/127 (72%)           |
| <b>Rasa</b>                                                                                                   |                              |                                     |                                |                        |
| Czarna                                                                                                        | 197/223 (88%)                | 177/213 (83%)                       | 168/223 (75%)                  | 152/213 (71%)          |
| Inna niż czarna                                                                                               | 603/643 (94%)                | 607/654 (93%)                       | 561/643 (87%)                  | 542/654 (83%)          |
| <b>Początkowe miano wirusa</b>                                                                                |                              |                                     |                                |                        |
| ≤ 100 000 kopii/ml                                                                                            | 629/670 (94%)                | 610/672 (91%)                       | 567/670 (85%)                  | 537/672 (80%)          |
| > 100 000 kopii/ml                                                                                            | 171/196 (87%)                | 174/195 (89%)                       | 162/196 (83%)                  | 157/195 (81%)          |
| <b>Początkowa liczba komórek CD4+</b>                                                                         |                              |                                     |                                |                        |
| < 200 komórek/mm <sup>3</sup>                                                                                 | 96/112 (86%)                 | 104/117 (89%)                       | 93/112 (83%)                   | 94/117 (80%)           |
| ≥ 200 komórek/mm <sup>3</sup>                                                                                 | 703/753 (93%)                | 680/750 (91%)                       | 635/753 (84%)                  | 600/750 (80%)          |
| <b>RNA HIV-1 &lt; 20 kopii/ml</b>                                                                             | 84,4%                        | 84,0%                               | 81,1%                          | 75,8%                  |
| Różnica w leczeniu                                                                                            | 0,4% (95% CI: -3,0% do 3,8%) |                                     | 5,4% (95% CI: 1,5% do 9,2%)    |                        |

E/C/F/TAF = elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

E/C/F/TDF = elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/fumaran dizoproksylu tenofowiru

a 48. tydzień był między dniem 294. a 377. (włącznie); 144. tydzień był między dniem 966. a 1049. (włącznie).

b W obu badaniach stratyfikowano pacjentów według początkowego miana RNA HIV-1 (≤ 100 000 kopii/ml, > 100 000 kopii/ml do ≤ 400 000 kopii/ml lub > 400 000 kopii/ml), według liczby komórek CD4+ (< 50 komórek/μl, 50-199 komórek/μl lub ≥ 200 komórek/μl) oraz według regionu geograficznego (Stany Zjednoczone lub spoza Stanów Zjednoczonych).

c Obejmuje pacjentów z mianem wirusa ≥ 50 kopii/ml w 48. lub 144. tygodniu; pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie ze względu na brak lub utratę skuteczności; pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane (ang. *adverse event*, AE), zgon lub brak lub utrata skuteczności i w chwili przerwania leczenia miano wirusa było ≥ 50 kopii/ml.

d Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AE lub zgonu w dowolnej chwili od dnia 1. do końca badania, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych dotyczących leczenia w określonym przedziale czasowym.

e Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż AE, zgon lub brak lub utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, zaprzestanie pojawiania się na wizytach kontrolnych, itp.

Średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej wynosiło 230 komórek/mm<sup>3</sup> u pacjentów otrzymujących E/C/F/TAF oraz 211 komórek/mm<sup>3</sup> u pacjentów otrzymujących E/C/F/TDF (p = 0,024) w 48. tygodniu oraz 326 komórek/mm<sup>3</sup> u pacjentów leczonych E/C/F/TAF i 305 komórek/mm<sup>3</sup> u pacjentów leczonych E/C/F/TDF (p = 0,06) w 144. tygodniu.

Skuteczność kliniczną produktu Descovy u pacjentów dotychczas nieleczonych ustalono również na podstawie badania z zastosowaniem emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru (10 mg) podawanych z darunawirem (800 mg) i kobicystatem w postaci jednej tabletki (D/C/F/TAF). W badaniu GS-US-299-0102 pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej jedną tabletkę D/C/F/TAF raz na dobę (n = 103) lub darunawir i kobicystat oraz emtrycytabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru raz na dobę (n = 50). Odsetki pacjentów z mianem RNA HIV-1 < 50 kopii/ml i < 20 kopii/ml w osoczu przedstawiono w tabeli 5.

**Tabela 5: Wyniki leczenia przeciwwirusowego w badaniu GS-US-299-0102 w tygodniu 24. i 48.<sup>a</sup>**

|                                                                                                                                 | 24. tydzień                     |                                                                                                | 48. tydzień                     |                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                 | D/C/F/TAF<br>(n = 103)          | Darunawir,<br>kobicystat<br>i emtrycytabina/<br>fumaran dizoproksylu<br>tenofowiru<br>(n = 50) | D/C/F/TAF<br>(n = 103)          | Darunawir,<br>kobicystat i<br>emtrycytabina/<br>fumaran dizoproksylu<br>tenofowiru<br>(n = 50) |
| <b>RNA HIV-1<br/>&lt; 50 kopii/ml</b>                                                                                           | 75%                             | 74%                                                                                            | 77%                             | 84%                                                                                            |
| Różnica w leczeniu                                                                                                              | 3,3% (95% CI: -11,4% do 18,1%)  |                                                                                                | -6,2% (95% CI: -19,9% do 7,4%)  |                                                                                                |
| <b>RNA HIV-1<br/>≥ 50 kopii/ml<sup>b</sup></b>                                                                                  | 20%                             | 24%                                                                                            | 16%                             | 12%                                                                                            |
| <b>Brak danych<br/>wirusologicznych<br/>w 48. tygodniu</b>                                                                      | 5%                              | 2%                                                                                             | 8%                              | 4%                                                                                             |
| Przerwanie<br>przyjmowania<br>badanego leku<br>z powodu działań<br>niepożądanych lub<br>zgon <sup>c</sup>                       | 1%                              | 0                                                                                              | 1%                              | 2%                                                                                             |
| Przerwanie<br>przyjmowania<br>badanego leku<br>z innych przyczyn<br>i ostatnie miano<br>RNA HIV-1<br>< 50 kopii/ml <sup>d</sup> | 4%                              | 2%                                                                                             | 7%                              | 2%                                                                                             |
| Brak danych<br>w danym przedziale,<br>ale pacjent przyjmuje<br>badany lek                                                       | 0                               | 0                                                                                              | 0                               | 0                                                                                              |
| <b>RNA HIV-1<br/>&lt; 20 kopii/ml</b>                                                                                           | 55%                             | 62%                                                                                            | 63%                             | 76%                                                                                            |
| Różnica w leczeniu                                                                                                              | -3,5% (95% CI: -19,8% do 12,7%) |                                                                                                | -10,7% (95% CI: -26,3% do 4,8%) |                                                                                                |

D/C/F/TAF = darunawir/kobicystat/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

a 48. tydzień był między dniem 294. a 377. (włącznie).

b Obejmuje pacjentów z mianem wirusa ≥50 kopii/ml w 48. tygodniu; pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie ze względu na brak lub utratę skuteczności; pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane (ang. *adverse event*, AE), zgon lub brak lub utrata skuteczności i w chwili przerwania leczenia miano wirusa było ≥50 kopii/ml.

c Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AE lub zgonu w dowolnej chwili od dnia 1. do końca badania, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych dotyczących leczenia w określonym przedziale czasowym.

d Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż AE, zgon lub brak lub utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, zaprzestanie pojawiania się na wizytach kontrolnych, itp.

#### *Zakażeni HIV-1 pacjenci ze zmniejszonym mianem wirusa*

W badaniu GS-US-311-1089 dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przy zmianie schematu leczenia emtrycytabiną/fumaranem dizoproksylu tenofowiru na produkt Descovy, kontynuując stosowanie innego przeciwwirusowego produktu leczniczego, w ramach randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania z udziałem zakażonych HIV-1 pacjentów

dorostych ze zmniejszonym mianem wirusa (n = 663). Na początku badania pacjenci musieli mieć trwale zmniejszone miano wirusa (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) przez co najmniej 6 miesięcy stosowania schematu leczenia i nie wykazywać mutacji oporności w HIV-1 na emtrycyabinę lub alafenamid tenofowiru przed włączeniem do badania. Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy ze zmianą leczenia na produkt Descovy (n = 333) lub grupy kontynuującej początkowy schemat leczenia obejmujący emtrycyabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru (n = 330). Pacjentów stratyfikowano według klasy trzeciej substancji czynnej poprzedniego schematu leczenia. Na początku badania 46% pacjentów otrzymywało emtrycyabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu ze wzmacnianym PI, a 54% pacjentów otrzymywało emtrycyabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu z innym niewzmacnionym produktem leczniczym.

Wyniki leczenia w badaniu GS-US-311-1089 po 48 i 96 tygodniach przedstawia tabela 6.

**Tabela 6: Wyniki leczenia przeciwwirusowego w badaniu GS-US-311-1089 w tygodniu 48.<sup>a</sup> i 96.<sup>b</sup>**

|                                                                                                               | 48. tydzień                                   |                                                                                    | 96. tydzień                                   |                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                               | Schemat leczenia obejmujący Descovy (n = 333) | Schemat leczenia obejmujący emtrycyabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru (n = 330) | Schemat leczenia obejmujący Descovy (n = 333) | Schemat leczenia obejmujący emtrycyabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru (n = 330) |
| RNA HIV-1 < 50 kopii/ml                                                                                       | 94%                                           | 93%                                                                                | 89%                                           | 89%                                                                                |
| Różnica w leczeniu                                                                                            | 1,3% (95% CI: -2,5% do 5,1%)                  |                                                                                    | -0,5% (95% CI: -5,3% do 4,4%)                 |                                                                                    |
| RNA HIV-1 ≥ 50 kopii/ml <sup>c</sup>                                                                          | < 1%                                          | 2%                                                                                 | 2%                                            | 1%                                                                                 |
| Brak danych wirusologicznych w 48. lub 96. Tygodniu                                                           | 5%                                            | 5%                                                                                 | 9%                                            | 10%                                                                                |
| Przerwanie przyjmowania badanego leku z powodu działań niepożądanych lub zgon <sup>d</sup>                    | 2%                                            | 1%                                                                                 | 2%                                            | 2%                                                                                 |
| Przerwanie przyjmowania badanego leku z innych przyczyn i ostatnie miano HIV-1 RNA < 50 kopii/ml <sup>e</sup> | 3%                                            | 5%                                                                                 | 7%                                            | 9%                                                                                 |
| Brak danych w danym przedziale czasu, ale pacjent przyjmuje badany lek                                        | < 1%                                          | 0                                                                                  | 0                                             | <1%                                                                                |
| <b>Odsetek (%) pacjentów z mianem RNA HIV-1 &lt; 50 kopii/ml według poprzedniego schematu leczenia</b>        |                                               |                                                                                    |                                               |                                                                                    |
| Wzmacniany PI                                                                                                 | 142/155 (92%)                                 | 140/151 (93%)                                                                      | 133/155 (86%)                                 | 133/151 (88%)                                                                      |
| Inny, trzeci produkt leczniczy                                                                                | 172/178 (97%)                                 | 167/179 (93%)                                                                      | 162/178 (91%)                                 | 161/179 (90%)                                                                      |

PI = inhibitor proteazy

a 48. tydzień był między dniem 294. a 377. (włącznie).

b 96. tydzień był między dniem 630. a 713. (włącznie).

- c Obejmuje pacjentów z mianem wirusa  $\geq 50$  kopii/ml w 48. lub 96. tygodniu; pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie ze względu na brak lub utratę skuteczności; pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane (ang. *adverse event*, AE), zgon lub brak lub utrata skuteczności i w chwili przerwania leczenia miano wirusa było  $\geq 50$  kopii/ml.
- d Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AE lub zgonu w dowolnej chwili od dnia 1. do końca badania, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych dotyczących leczenia w określonym przedziale czasowym.
- e Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż AE, zgon lub brak lub utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, zaprzestanie pojawiania się na wizytach kontrolnych, itp.

W badaniu GS-US-311-1717 pacjenci ze zmniejszonym mianem wirusa (RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml) stosujący przez co najmniej 6 miesięcy schemat leczenia abakawirem/lamiwudyną zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy, w której zmieniono schemat leczenia na produkt Descovy (n = 280) i kontynuowano stosowanie trzeciego przeciwtretowirusowego produktu leczniczego od początku leczenia lub do grupy, w której kontynuowano początkowy schemat leczenia abakawirem/lamiwudyną (n = 276).

Pacjentów stratyfikowano według klasy trzeciego produktu leczniczego poprzedniego schematu leczenia. Na początku badania 30% pacjentów otrzymywało abakawir/lamiwudynę w skojarzeniu ze wzmacnianym inhibitorem proteazy, a 70% pacjentów otrzymywało abakawir/lamiwudynę w skojarzeniu z trzecim niewzmacnianym produktem leczniczym. Wskaźniki powodzenia wirologicznego w 48. tygodniu były następujące: schemat zawierający produkt Descovy: 89,7% (227 z 253 pacjentów); schemat zawierający abakawir/lamiwudynę: 92,7% (230 z 248 pacjentów). W 48. tygodniu wykazano równoważność zmiany leczenia na schemat zawierający produkt Descovy w stosunku do kontynuacji schematu początkowego zawierającego abakawir/lamiwudynę w utrzymaniu miana RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml.

#### *Zakażeni HIV-1 pacjenci z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek*

W badaniu GS-US-292-0112 poddano ocenie skuteczność i bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru w otwartym badaniu klinicznym, w którym u 242 pacjentów zakażonych HIV-1 z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (eGFR<sub>CG</sub>: 30-69 ml/min) zmieniono leczenie na emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru (10 mg) podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci tabletki złożonej ze stałą dawką. Pacjenci mieli zmniejszone miano wirusa (RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml) przez co najmniej 6 miesięcy przed zmianą schematu leczenia.

Średni wiek wynosił 58 lat (zakres: 24-82), w tym 63 pacjentów (26%) w wieku  $\geq 65$  lat. 79% stanowili mężczyźni, 63% było rasy białej, 18% rasy czarnej, a 14% rasy azjatyckiej. 13% pacjentów było pochodzenia hiszpańskiego i latynoamerykańskiego. Na początku mediana eGFR wynosiła 56 ml/min, a 33% pacjentów miało eGFR od 30 do 49 ml/min. Średnia początkowa liczba komórek CD4<sup>+</sup> wynosiła 664 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: 126-1 813).

W 144. tygodniu, 83,1% (197/237) pacjentów utrzymało miano RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml po zmianie schematu leczenia na emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki.

W badaniu klinicznym GS-US-292-1825 prowadzonym metodą otwartej próby z pojedynczym ramieniem oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru podawanych z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki u 55 dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1 ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR<sub>CG</sub>  $< 15$  ml/min), przewlekłe hemodializowanych, przez co najmniej 6 miesięcy przed zmianą schematu leczenia na emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki. Pacjenci mieli zmniejszone miano wirusa (RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml) przez co najmniej 6 miesięcy przed zmianą schematu leczenia.

Średni wiek wynosił 48 lat (zakres: 23-64). Siedemdziesiąt sześć procent pacjentów stanowili mężczyźni, 82% było rasy czarnej, a 18% rasy białej. Piętnaście procent pacjentów było pochodzenia latynoamerykańskiego. Średnia początkowa liczba komórek CD4<sup>+</sup> wynosiła 545 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: 205-1473). W 48. tygodniu u 81,8% pacjentów (45/55) utrzymało się miano RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml po zmianie schematu leczenia na emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki. Nie stwierdzono istotnych

klinicznie zmian w wynikach badań laboratoryjnych lipidów pobieranych na czczo u pacjentów, którzy zmienili schemat leczenia.

#### *Pacjenci równocześnie zakażeni HIV i HBV*

Podczas otwartego badania GS-US-292-1249 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny + alafenamidu tenofowiru podawanych z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki (E/C/F/TAF) u dorosłych pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV-1 oraz przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Sześćdziesięciu dziewięciu z 72 pacjentów było wcześniej leczonych przeciwretrowirusowe TDF. Na początku leczenia E/C/F/TAF 72 pacjentów miało zmniejszone miano HIV (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) przez co najmniej 6 miesięcy przy jednocześnie zmniejszonym lub niezmiennym mianem DNA HBV oraz przy wyrównanej chorobie wątroby. Średnia wieku wynosiła 50 lat (zakres: 28–67 lat), 92% pacjentów stanowili mężczyźni, 69% było rasy białej, 18% rasy czarnej i 10% rasy azjatyckiej. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 636 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: 263–1498). Na początku leczenia osiemdziesiąt sześć procent pacjentów (62/72) miało zmniejszone miano HBV (DNA HBV < 29 j.m./ml), a u 42% (30/72) stwierdzono dodatni wynik HBeAg.

Spośród pacjentów, którzy mieli dodatni wynik HBeAg, na początku leczenia, u 1/30 (3,3%) uzyskano serokonwersję do anty-HBe w 48. tygodniu. Spośród pacjentów, którzy na początku leczenia mieli dodatni wynik HBsAg, u 3/70 (4,3%) uzyskano serokonwersję do anty-HBs w 48. tygodniu.

W 48. tygodniu u 92% pacjentów (66/72) utrzymano wiramię RNA HIV-1 < 50 kopii/ml po zmianie leczenia na emtrycytabinę, alafenamid tenofowiru podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki. Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w porównaniu do wartości początkowej w 48. tygodniu wynosiła –2 komórki/mm<sup>3</sup>. U dziewięćdziesięciu dwóch procent pacjentów (66/72) DNA HBV wynosiło < 29 j.m./ml w 48. tygodniu (przyjęto metodę analizy, gdzie brak danych = niepowodzenie). Spośród 62 pacjentów, u których miano HBV było zmniejszone na początku leczenia, u 59 pozostało zmniejszone, a dla 3 pacjentów brakuje danych. Spośród 10 pacjentów, u których miano HBV nie było zmniejszone (DNA HBV ≥ 29 j.m./ml) na początku leczenia, u 7 pacjentów wiramię zmniejszyła się, u 2 pacjentów pozostała wykrywalna, a dla 1 pacjenta brakuje danych.

Dane kliniczne, dotyczące stosowania E/C/F/TAF u dotychczas nieleczonych pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV, są ograniczone.

#### *Zmiany w wynikach pomiarów gęstości mineralnej kości*

W badaniach z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych, stosowanie emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru podawanych z elwitegrawirem i kobicystatem, w postaci jednej tabletki, w porównaniu z E/C/F/TDF leczenie przez 144 tygodnie wiązało się z mniejszym zmniejszeniem gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) mierzonej metodą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (ang. *dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA) biodra (średnia zmiana: –0,8% w porównaniu do –3,4%,  $p < 0,001$ ) i kręgosłupa lędźwiowego (średnia zmiana: –0,9 % w porównaniu do –3,0 %,  $p < 0,001$ ). W innym badaniu stosowanie przez 48 tygodni emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru z darunawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki również wiązało się z mniejszym zmniejszeniem BMD (mierzonej metodą DXA biodra i kręgosłupa lędźwiowego) w porównaniu z darunawirem, kobicystatem, emtrycytabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru.

W badaniu z udziałem dorosłych pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa, poprawę BMD odnotowano w ciągu 96 tygodni po zmianie schematu leczenia na obejmujący produkt Descovy ze schematu zawierającego TDF w porównaniu do minimalnych zmian w przypadku zachowania schematu zawierającego TDF zmierzonych w drodze analizy DXA biodra (średnia zmiana od wartości początkowej wynosząca 1,9%, w porównaniu do –0,3%,  $p < 0,001$ ) i kręgosłupa w odcinku lędźwiowym (średnia zmiana od wartości początkowej wynosząca 2,2% w porównaniu do –0,2%,  $p < 0,001$ ).

W badaniu z udziałem dorosłych pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa do 48. tygodnia leczenia nie zaobserwowano znaczącej zmiany w mineralnej gęstości kości po zmianie schematu leczenia z abakawiru/lamiwudyny na produkt Descovy w porównaniu z grupą, u której kontynuowano schemat zawierający abakawir/lamiwudynę według pomiaru z zastosowaniem analizy DXA biodra (średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniosła 0,3% w porównaniu do 0,2%,  $p = 0,55$ ) i kręgosłupa w odcinku lędźwiowym (średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniosła 0,1% w porównaniu do  $< 0,1\%$ ,  $p = 0,78$ ).

#### *Zmiany w wynikach badań czynności nerek*

W badaniach z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych, stosowanie przez 144 tygodnie emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru podawanych z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki wiązało się z mniejszym wpływem na parametry bezpieczeństwa nerek (według pomiaru eGFR<sub>CG</sub> po 144 tygodniach leczenia oraz stosunku białka do kreatyniny w moczu i stosunku albuminy do kreatyniny w moczu po 96 tygodniach leczenia) w porównaniu z E/C/F/TDF. W ciągu 144 tygodni leczenia żaden pacjent nie przerwał leczenia E/C/F/TAF z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek w porównaniu do 12 pacjentów, którzy przerwali leczenie E/C/F/TDF ( $p < 0,001$ ).

Podczas innego badania z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych, leczenie przez 48 tygodni emtrycytabiną i alafenamidem tenofowiru w skojarzeniu z darunawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki wiązało się z mniejszym wpływem na parametry bezpieczeństwa nerek w porównaniu z darunawirem i kobicystatem podawanych z emtrycytabiną/fumaranem dizoproksylu tenofowiru (patrz również punkt 4.4).

W badaniu z udziałem dorosłych pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa wyniki pomiarów białkomoczu kanalikowego były podobne u pacjentów, u których zmieniono schemat leczenia na produkt Descovy w porównaniu do pacjentów, u których kontynuowano początkowy schemat leczenia abakawirem/lamiwudyną. W 48. tygodniu mediana zmiany procentowej stosunku białka wiążącego retinol w moczu do kreatyniny wynosiła 4% w grupie pacjentów otrzymujących produkt Descovy i 16% w grupie pacjentów, u których kontynuowano schemat leczenia zawierający abakawir/lamiwudynę; natomiast stosunek beta-2 mikroglobuliny w moczu do kreatyniny wyniósł 4% w porównaniu do 5%.

#### Dzieci i młodzież

W badaniu GS-US-292-0106 oceniano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru w badaniu otwartym, w którym 50 zakażonych HIV-1, dotychczas nieleczonych nastoletnich pacjentów otrzymywało emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru (10 mg) podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki. Średni wiek pacjentów wynosił 15 lat (zakres: 12-17), spośród których 56% było płci żeńskiej, 12% było rasy azjatyckiej, a 88% było rasy czarnej. Na początku badania, mediana miana RNA HIV-1 w osoczu wynosiła 4,7 log<sub>10</sub> kopii/ml, mediana liczby komórek CD4<sup>+</sup> wynosiła 456 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: 95-1 110), a mediana CD4<sup>+</sup>% wynosiła 23% (zakres: 7-45%). Ogólnie u 22% początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło  $> 100\ 000$  kopii/ml. W 48. tygodniu, 92% (46/50) osiągnęło miano RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml, podobnie do odsetka odpowiedzi w badaniach z udziałem dotychczas nieleczonych dorosłych zakażonych HIV-1. Średnie zwiększenie liczby komórek CD4<sup>+</sup> w 48. tygodniu w stosunku do wartości początkowych wynosiło 224 komórek/mm<sup>3</sup>. Do 48. tygodnia nie wykryto pojawiającej się oporności na E/C/F/TAF.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Descovy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia HIV-1 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym, emtrycytabina wchłania się szybko i w dużym stopniu, przy czym maksymalne stężenia w osoczu występują po 1 do 2 godzin po podaniu. Po wielokrotnym podaniu doustnym emtrycytabiny 20 osobom zakażonym HIV-1, (średnie  $\pm$  SD) wartości maksymalnego stężenia emtrycytabiny w osoczu ( $C_{\max}$ ) w stanie stacjonarnym wynosiły  $1,8 \pm 0,7$   $\mu\text{g/ml}$ , a powierzchnia pod krzywą stężenia w osoczu w zależności od czasu przez 24-godzinny odstęp między dawkami (AUC) wynosiła  $10,0 \pm 3,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym w osoczu po 24 godzinach po podaniu dawki było równe lub większe niż średnia wartość IC90 *in vitro* aktywności przeciw HIV-1.

Ekspozycja ogólnoustrojowa na emtrycytabinę nie ulegała zmianie, gdy emtrycytabinę podawano z pożywieniem.

Po podaniu pożywienia osobom zdrowym zaobserwowano maksymalne stężenia w osoczu dla alafenamidu tenofowiru około 1 godzinę po podaniu jako F/TAF (25 mg) lub E/C/F/TAF (10 mg). Średnie wartości  $C_{\max}$  i  $\text{AUC}_{\text{last}}$  (wartość średnia  $\pm$  SD) po spożyciu pożywienia i po pojedynczej dawce 25 mg alafenamidu tenofowiru podanego w produkcie Descovy wynosiły odpowiednio  $0,21 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$  i  $0,25 \pm 0,11$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Średnie wartości  $C_{\max}$  i  $\text{AUC}_{\text{last}}$  po pojedynczej dawce 10 mg alafenamidu tenofowiru podanego w schemacie E/C/F/TAF wynosiły odpowiednio  $0,21 \pm 0,10$   $\mu\text{g/ml}$  i  $0,25 \pm 0,08$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

W porównaniu z warunkami na czczo, podawanie alafenamidu tenofowiru z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (~800 kcal, 50% tłuszczu) powodowało zmniejszenie  $C_{\max}$  (15-37%) i zwiększenie  $\text{AUC}_{\text{last}}$  (17-77%) alafenamidu tenofowiru.

### Dystrybucja

W warunkach *in vitro* stopień wiązania emtrycytabiny z białkami osocza ludzkiego wynosił  $< 4\%$  i był niezależny od stężenia w zakresie 0,02-200  $\mu\text{g/ml}$ . Przy maksymalnym stężeniu w osoczu stosunek stężenia leku w osoczu do stężenia we krwi wynosił średnio  $\sim 1,0$ , a stosunek stężenia leku w nasieniu do stężenia w osoczu wynosił średnio  $\sim 4,0$ .

W warunkach *in vitro* stopień wiązania tenofowiru z białkami osocza ludzkiego wynosi  $< 0,7\%$  i jest niezależny od stężenia w zakresie 0,01-25  $\mu\text{g/ml}$ . W warunkach *ex vivo* stopień wiązania się alafenamidu tenofowiru z białkami osocza ludzkiego w próbkach zebranych podczas badań klinicznych wynosił około 80%.

### Metabolizm

Badania *in vitro* wskazują, że emtrycytabina nie jest inhibitorem enzymów CYP u człowieka. Po podaniu emtrycytabiny znakowanej  $^{14}\text{C}$ , odzyskano pełną dawkę emtrycytabiny w moczu (~86%) i kale (~14%). 13% dawki odzyskano w moczu w postaci trzech domniemyanych metabolitów. Biotransformacja emtrycytabiny obejmuje utlenianie reszty tiolowej do diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (~9% dawki) oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym prowadzące do powstania 2'-O-glukuronidu (~4% dawki). Nie rozpoznano innych metabolitów.

Metabolizm jest główną drogą eliminacji alafenamidu tenofowiru u człowieka, co stanowi  $> 80\%$  dawki doustnej. Badania *in vitro* wykazały, że alafenamid tenofowiru jest metabolizowany do tenofowiru (główny metabolit) przez katepsynę A w komórkach PBMC (w tym limfocytach i innych komórkach docelowych HIV) i w makrofagach oraz przez esterazę karboksylową-1 w hepatocytach. W warunkach *in vivo*, alafenamid tenofowiru jest hydrolizowany w komórkach, w wyniku tego powstaje tenofowir (główny metabolit), który ulega fosforylacji do aktywnego metabolitu difosforanu tenofowiru. W badaniach klinicznych z udziałem ludzi, dawka doustna 10 mg alafenamidu tenofowiru (podawana z emtrycytabiną oraz elwitegrawirem i kobicystatem) prowadziła do stężenia difosforanu

tenofowiru > 4-krotnie większego w komórkach PBMC i > 90% mniejszego stężenia tenofowiru w osoczu w porównaniu z dawką doustną 245 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu) (podawaną z emtrycytabiną oraz elwitegrawirem i kobicystatem).

W warunkach *in vitro* alafenamid tenofowiru nie jest metabolizowany przez CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6. Alafenamid tenofowiru jest minimalnie metabolizowany przez CYP3A4. Równoczesne podawanie z efawirenzem, będącym próbnym umiarkowanym induktorem CYP3A, nie miało istotnego wpływu na ekspozycję na alafenamid tenofowiru. Po podaniu alafenamidu tenofowiru, radioaktywność  $^{14}\text{C}$  w osoczu wykazała zależny od czasu profil z alafenamidem tenofowiru jako najliczniejszą substancją w pierwszych kilku godzinach i kwasem moczowym w pozostałym okresie.

### Eliminacja

Emtrycytabina jest wydalana głównie przez nerki z całkowitym odzyskiem dawki wydalonej z moczem (około 86%) oraz kałem (około 14%). Trzyście procent dawki emtrycytabiny zostało odzyskane w moczu w postaci trzech metabolitów. Ogólnoustrojowy klirens emtrycytabiny wynosił średnio 307 ml/min. Po podaniu doustnym okres półtrwania eliminacji emtrycytabiny wynosi około 10 godzin.

Wydalanie przez nerki niezmienionego alafenamidu tenofowiru ma drugorzędne znaczenie, przy czym < 1% dawki wydala się z moczem. Alafenamid tenofowiru jest wydany głównie w następstwie metabolizmu do tenofowiru. Mediana okresu półtrwania w osoczu wynosi w przypadku alafenamidu tenofowiru 0,51 godziny, a w przypadku tenofowiru 32,37 godziny. Tenofowir jest wydany przez nerki zarówno w drodze przesączania kłębuszkowego, jak również aktywnego wydzielania kanalikowego.

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Wiek, płeć i pochodzenie etniczne*

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce emtrycytabiny lub alafenamidu tenofowiru ze względu na wiek, płeć lub pochodzenie etniczne.

### Dzieci i młodzież

Ekspozycje na emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru (podawane z elwitegrawirem i kobicystatem) osiągnięte u 24 dzieci i młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat otrzymujących emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w badaniu GS-US-292-0106 były podobne do ekspozycji osiągniętych u dotychczas nieleczonych dorosłych (tabela 7).

**Tabela 7: Farmakokinetyka emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru u młodzieży i dorosłych dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo**

|                                              | Młodzież                  |                  |                  | Dorośli            |                  |                  |
|----------------------------------------------|---------------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|
|                                              | FTC <sup>a</sup>          | TAF <sup>b</sup> | TFV <sup>b</sup> | FTC <sup>a</sup>   | TAF <sup>c</sup> | TFV <sup>c</sup> |
| <b>AUC<sub>tau</sub></b><br><b>(ng•h/ml)</b> | 14 424,4<br>(23,9)        | 242,8<br>(57,8)  | 275,8<br>(18,4)  | 11 714,1<br>(16,6) | 206,4<br>(71,8)  | 292,6<br>(27,4)  |
| <b>C<sub>max</sub></b><br><b>(ng/ml)</b>     | 2 265,0<br>(22,5)         | 121,7<br>(46,2)  | 14,6 (20,0)      | 2 056,3<br>(20,2)  | 162,2<br>(51,1)  | 15,2<br>(26,1)   |
| <b>C<sub>tau</sub> (ng/ml)</b>               | 102,4 (38,9) <sup>b</sup> | nd.              | 10,0 (19,6)      | 95,2 (46,7)        | nd.              | 10,6<br>(28,5)   |

E/C/F/TAF = elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/fumaran alafenamidu tenofowiru

FTC = emtrycytabina; TAF = fumaran alafenamidu tenofowiru; TFV = tenofowir

nd. = nie dotyczy

Dane przedstawiono jako wartości średnie (%CV).

a n = 24 nastoletnich pacjentów (GS-US-292-0106); n = 19 dorosłych (GS-US-292-0102)

b n = 23 nastoletnich pacjentów (GS-US-292-0106, analiza farmakokinetyki populacji)

c n = 539 (TAF) lub 841 (TFV) dorosłych (GS-US-292-0111 i GS-US-292-0104, analiza farmakokinetyki populacji)

### *Niewydolność nerek*

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce alafenamidu tenofowiru lub tenofowiru pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z ciężką niewydolnością nerek (oszacowany  $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$  i  $< 30 \text{ ml/min}$ ) w badaniu fazy I alafenamidu tenofowiru. W oddzielnym badaniu fazy I samej emtrycytabiny, średnia ekspozycja ogólnoustrojowa na emtrycytabinę była większa u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (oszacowany  $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) ( $33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) niż u osób z prawidłową czynnością nerek ( $11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (oszacowany  $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$  i  $< 30 \text{ ml/min}$ ).

Ekspozycje na emtrycytabinę i tenofowir u 12 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany  $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ), przewlekle hemodializowanych, którzy otrzymywali emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki (E/C/F/TAF) w badaniu GS-US-292-1825, były znacząco większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce alafenamidu tenofowiru u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekle hemodializowanych, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Nie zidentyfikowano nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekle hemodializowanych, przyjmujących emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki (patrz punkt 4.8).

Brak danych na temat farmakokinetyki emtrycytabiny lub alafenamidu tenofowiru u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany  $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ), niepoddawanych przewlekle hemodializie. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru u tych pacjentów.

### *Niewydolność wątroby*

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u osób z niewydolnością wątroby; jednakże emtrycytabina nie jest w znacznym stopniu metabolizowana przez enzymy wątrobowe, więc wpływ niewydolności wątroby powinien być ograniczony.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian farmakokinetyki alafenamidu tenofowiru ani jego metabolitu tenofowiru u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby całkowite stężenie alafenamidu tenofowiru i tenofowiru w osoczu jest mniejsze niż stężenie obserwowane u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Stężenie niezwiązanego (wolnego) alafenamidu tenofowiru w osoczu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby jest podobne do stężenia obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, po uwzględnieniu wartości skorygowanej o wiązanie z białkami osocza.

*Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) wirusem zapalenia wątroby typu C*  
Nie oceniono w pełni farmakokinetyki emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru u pacjentów równocześnie zakażonych HBV i (lub) HCV.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne dotyczące emtrycytabiny, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Emtrycytabina wykazała niewielką rakotwórczość u myszy i szczurów.

Badania niekliniczne z zastosowaniem alafenamidu tenofowiru u szczurów i psów wykazały, że kości i nerki są głównymi narządami docelowymi toksyczności. Toksyczne oddziaływanie na kości odnotowano jako zmniejszoną wartość BMD u szczurów i psów w przypadku co najmniej cztery razy większej ekspozycji na tenofowir niż oczekiwana po podaniu produktu Descovy. Występował minimalny naciek histiocytów w oku psów w przypadku odpowiednio około 4- i 17-krotnie większej ekspozycji na alafenamid tenofowiru i tenofowir niż oczekiwana po podaniu produktu Descovy.

Alafenamid tenofowiru nie wykazywał działania mutagennego lub klastogennego w standardowych badaniach genotoksyczności.

Ponieważ ekspozycja na tenofowir u szczurów i myszy po podaniu alafenamidu tenofowiru jest mniejsza niż po podaniu fumaranu dizoproksylu tenofowiru, przeprowadzono badania rakotwórczości oraz badanie około- i poporodowe u szczurów tylko z zastosowaniem fumaranu dizoproksylu tenofowiru. Nie ujawniono szczególnego zagrożenia dla człowieka na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa. Badania toksycznego wpływu na rozrodczość, przeprowadzone na szczurach i królikach, nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciążę ani parametry płodu. Jednak fumaran dizoproksylu tenofowiru zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniu toksyczności około- i poporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroscarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

#### Otoczka

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek  
Makrogol 3350  
Talk  
Żelaza tlenek czarny (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), z polipropylenowym wieczkiem z gwintem ciągłym zabezpieczającym przed dostępem dzieci, wyłożona aktywowaną przez indukcję wyściółką z folii aluminiowej, zawierająca 30 tabletek powlekanych. Każda butelka zawiera żel krzemionkowy jako środek osuszający oraz watę poliestrową.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych i tekturowe pudełka zawierające 60 (2 butelki po 30) i 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2016  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 lutego 2021

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Descovy 200 mg/25 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 25 mg alafenamidu tenofowiru.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Niebieska tabletka powlekana w kształcie prostokąta, o wymiarach 12,5 mm × 6,4 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie tabletki, a na drugiej stronie z wytłoczoną liczbą „225”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Descovy jest wskazany w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi do stosowania w leczeniu dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 35 kg) zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) (patrz punkty 4.2 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

#### Dawkowanie

Produkt Descovy należy podawać w sposób przedstawiony w tabeli 1.

**Tabela 1: Dawkowanie produktu Descovy w zależności od innego produktu leczniczego stosowanego w schemacie leczenia HIV**

| Dawka produktu Descovy        | Produkt leczniczy stosowany w skojarzeniu w schemacie leczenia HIV (patrz punkt 4.5)                                          |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Descovy 200/10 mg raz na dobę | Atazanawir z rytonawirem lub kobicystatem<br>Darunawir z rytonawirem lub kobicystatem <sup>1</sup><br>Lopinawir z rytonawirem |
| Descovy 200/25 mg raz na dobę | Dolutegrawir, efawirenz, marawirok, newirapina, rylpiwiryna, raltegrawir                                                      |

<sup>1</sup> Descovy 200/10 mg w skojarzeniu z darunawirem 800 mg i kobicystatem 150 mg, podawanymi w postaci jednej tabletki, badano u dotychczas nieleczonych pacjentów, patrz punkt 5.1.

#### *Pominięte dawki*

Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Descovy i minęło mniej niż 18 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt Descovy i powrócić do poprzedniego schematu dawkowania. Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Descovy i minęło więcej niż 18 godzin, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu Descovy u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien on przyjąć kolejną tabletkę.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Descovy u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 5.1 i 5.2).

#### *Niewydolność nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Descovy u dorosłych i młodzieży (w wieku co najmniej 12 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg) z oszacowanym klirensiem kreatyniny (ang. *creatinine clearance*, CrCl)  $\geq 30$  ml/min. Należy przerwać podawania produktu Descovy u pacjentów, u których w czasie leczenia oszacowany CrCl zmniejszy się poniżej 30 ml/min (patrz punkt 5.2).

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Descovy u osób dorosłych ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl  $< 15$  ml/min), przewlekłe hemodializowanych; jednakże ogólnie należy unikać podawania produktu Descovy u tych pacjentów, ale można go stosować, jeśli uznano, że potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.4 i 5.2). W dniach wykonywania hemodializy, produkt Descovy należy podawać po zakończeniu hemodializy.

Należy unikać podawania produktu Descovy u pacjentów z oszacowanym CrCl w zakresie od  $\geq 15$  ml/min do  $< 30$  ml/min lub  $< 15$  ml/min, którzy nie są przewlekłe hemodializowani, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu Descovy w tych grupach pacjentów.

Brak dostępnych danych umożliwiających wydanie zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze schyłkową niewydolnością nerek.

#### *Niewydolność wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Descovy u pacjentów z niewydolnością wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Descovy u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała  $< 35$  kg. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Descovy należy przyjmować raz na dobę, z pożywieniem lub bez pożywienia (patrz punkt 5.2). Z powodu gorzkiego smaku zalecane jest, aby tabletki powlekanej nie żuć ani nie roznosić.

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletki w całości, tabletkę można podzielić na pół i przyjąć obie połowy jedna po drugiej, upewniając się, że cała dawka została przyjęta od razu.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Pacjenci zakażeni równocześnie HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczeni przeciwretrowirusowo, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących prowadzić do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Descovy u pacjentów zakażonych równocześnie HIV-1 i wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*, HCV).

Alafenamid tenofowiru wykazuje aktywność przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*, HBV). Przerwanie stosowania produktu Descovy u pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV może być związane z ciężkim zaostrzeniem zapalenia wątroby. Pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV, którzy przerwali stosowanie produktu Descovy, należy ściśle monitorować zarówno pod względem stanu klinicznego, jak i wyników badań laboratoryjnych, przez co najmniej kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia.

### Choroby wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Descovy u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeśli u tych pacjentów wystąpią objawy świadczące o nasileniu choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

### Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

### Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanej etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od

rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Podczas reaktywacji immunologicznej odnotowano również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

#### Pacjenci zakażeni HIV-1 z mutacjami

Należy unikać podawania produktu Descovy pacjentom zakażonym HIV-1 z mutacją K65R wcześniej leczonym przeciwwretrowirusowo (patrz punkt 5.1).

#### Leczenie trzema nukleozydami

Istnieją doniesienia o występowaniu dużego odsetka niepowodzeń wirusologicznych i pojawienia się oporności na wczesnym etapie po podawaniu dizoprosylu tenofowiru w skojarzeniu z lamiwudyną i abakawirem, jak również z lamiwudyną i dydanozyną w schemacie raz na dobę. Z tego powodu mogą wystąpić te same problemy w przypadku podawania produktu Descovy z trzecim analogiem nukleozydów.

#### Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących produkt Descovy, lub u których stosowana jest inna terapia przeciwwretrowirusowa, wciąż mogą rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego tacy pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną prowadzoną przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

#### Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

#### Nefrotoksyczność

Po wprowadzeniu do obrotu produktów leczniczych zawierających alafenamid tenofowiru u pacjentów stosujących te produkty zgłaszano przypadki zaburzenia czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek i zaburzenia czynności kanalikula bliższego. Nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka nefrotoksyczności w wyniku przewlekłej ekspozycji na małe stężenia tenofowiru ze względu na podawanie alafenamidu tenofowiru (patrz punkt 5.3).

Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów przed lub w momencie rozpoczęcia leczenia produktem Descovy wykonać ocenę czynności nerek, a także, aby kontrolować tę czynność w trakcie leczenia stosownie do stanu klinicznego. U pacjentów, u których wystąpi kłócznie istotne zmniejszenie czynności nerek lub wystąpią dowody na zaburzenia czynności kanalikula bliższego, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Descovy.

#### Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekłe hemodializowani

Ogólnie należy unikać podawania produktu Descovy, ale można go stosować u osób dorosłych ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl < 15 ml/min), przewlekłe hemodializowanych,

jeżeli potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem (patrz punkt 4.2). W badaniu emtrycytabiny + alafenamidu tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem + kobicystatem w postaci jednej tabletki (E/C/F/TAF) u pacjentów zakażonych HIV-1 ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl < 15 ml/min), przewlekłe hemodializowanych, skuteczność utrzymywała się przez 48 tygodni, jednakże ekspozycja na emtrycytabinę była znacząco większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Chociaż nie zidentyfikowano nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa, to konsekwencje zwiększonego narażenia na emtrycytabinę pozostają niepewne (patrz punkty 4.8 i 5.2).

#### Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Descovy i niektórych leków przeciwdrgawkowych (np. karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital i fenytoina), leków przeciwprątковых (np. ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna), dziurawca zwyczajnego i inhibitorów proteazy HIV (ang. *protease inhibitor*, PI) innych niż atazanawir, lopinawir i darunawir (patrz punkt 4.5).

Produktu Descovy nie należy podawać równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi alafenamid tenofowiru, dizoproksyl tenofowiru, emtrycytabinę, lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru.

#### Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produktu Descovy nie należy podawać równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi alafenamid tenofowiru, dizoproksyl tenofowiru, emtrycytabinę, lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru.

#### Emtrycytabina

Przeprowadzone *in vitro* oraz kliniczne badania farmakokinetyczne interakcji lekowych wykazały, że możliwość interakcji emtrycytabiny z innymi produktami leczniczymi za pośrednictwem CYP jest niewielka. Równoczesne podawanie emtrycytabiny z produktami leczniczymi, które są eliminowane poprzez aktywne wydzielanie kanalikowe, może spowodować zwiększenie stężenia emtrycytabiny i (lub) równocześnie podawanego produktu leczniczego. Produkty lecznicze, które zmniejszają czynność nerek, mogą spowodować zwiększenie stężenia emtrycytabiny.

#### Alafenamid tenofowiru

Alafenamid tenofowiru jest transportowany przez glikoproteinę P (P-gp) i białko oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Produkty lecznicze, które silnie wpływają na aktywność P-gp i BCRP, mogą prowadzić do zmian we wchłanianiu alafenamidu tenofowiru. Oczekuje się, że produkty lecznicze, które indukują aktywność P-gp (np. ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenobarbital), zmniejszają wchłanianie alafenamidu tenofowiru, powodując zmniejszenie stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu Descovy i rozwoju oporności. Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Descovy z innymi produktami leczniczymi, które hamują aktywność P-gp i BCRP (np. kobicystat, rytonawir, cyklosporyna), zwiększa wchłanianie alafenamidu tenofowiru oraz jego stężenie w osoczu. W oparciu o dane pochodzące z badania *in vitro* nie oczekuje się, że równoczesne podawanie alafenamidu tenofowiru i inhibitorów oksydazy ksantyny (np. febuksostatu) zwiększy ekspozycję ogólnoustrojową na tenofowir *in vivo*.

Alafenamid tenofowiru nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 *in vitro*. Nie jest inhibitorem ani induktorem CYP3A *in vivo*. Alafenamid tenofowiru jest substratem OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro*. Na dystrybucję alafenamidu tenofowiru w organizmie może wpływać aktywność OATP1B1 i OATP1B3.

#### Inne interakcje

Alafenamid tenofowiru nie jest inhibitorem ludzkiej glukuronylotransferazy urydynodifosforanu (ang. *uridine diphosphate glucuronosyltransferase*, UGT) 1A1 *in vitro*. Nie wiadomo, czy alafenamid tenofowiru jest inhibitorem innych enzymów z grupy UGT. Emtrycytabina nie hamowała reakcji glukuronidacji nieswoistego substratu UGT *in vitro*.

W tabeli 2 wymieniono interakcje zachodzące między składnikami produktu Descovy a ewentualnie podawanymi równocześnie produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”). Opisane interakcje oparte są na badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem produktu Descovy lub składników produktu Descovy jako pojedynczych substancji i (lub) w skojarzeniu, albo są one możliwymi interakcjami lekowymi, które mogą występować podczas stosowania produktu Descovy.

**Tabela 2: Interakcje pomiędzy poszczególnymi składnikami produktu Descovy i innymi produktami leczniczymi**

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego <sup>1</sup> | Wpływ na stężenia produktów leczniczych.<br>Średnia procentowa zmiana AUC,<br>C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                               | Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Descovy                                              |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LEKI PRZECIWKAZAŹNE</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                               |
| <b>Leki przeciwgrzybicze</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                               |
| Ketokonazol<br>Itrakonazol                                          | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Descovy.<br><br>W przypadku równoczesnego podawania ketokonazolu lub itraconazolu, które są silnymi inhibitorami P-gp, oczekuje się zwiększenia stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu.                                                                    | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/10 mg raz na dobę.                                                     |
| Flukonazol<br>Izawukonazol                                          | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Descovy.<br><br>Równoczesne podawanie flukonazolu lub isawukonazolu może zwiększyć stężenie alafenamidu tenofowiru w osoczu.                                                                                                                                 | Dawkowanie produktu Descovy zgodnie z równocześnie stosowanym lekiem przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.2). |
| <b>Leki przeciwprątkowe</b>                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                               |
| Ryfabutyna<br>Ryfampicyna<br>Ryfapentyna                            | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Descovy.<br><br>Równoczesne podawanie ryfampicyny, ryfabutyny lub ryfapentyny, z których wszystkie są induktorami P-gp, może zmniejszyć stężenie alafenamidu tenofowiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności. | Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Descovy i ryfabutyny, ryfampicyny lub ryfapentyny.            |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego <sup>1</sup>                                                                                        | Wpływ na stężenia produktów leczniczych.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Descovy                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Produkty lecznicze przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C</b>                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                  |
| Ledipaswir (90 mg raz na dobę)/sofosbuwir (400 mg raz na dobę), emtrycytabina (200 mg raz na dobę)/ alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę) <sup>3</sup> | <p>Ledipaswir:<br/>AUC: ↑ 79%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 65%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 93%</p> <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↑ 47%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 29%</p> <p>Metabolit sofosbuwiru GS-331007:<br/>AUC: ↑ 48%<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 66%</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Alafenamid tenofowiru:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> | Nie jest konieczne dostosowanie dawki ledipaswiru lub sofosbuwiru. Dawkowanie produktu Descovy zgodnie z równocześnie stosowanym lekiem przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.2). |
| Ledipaswir (90 mg raz na dobę)/sofosbuwir (400 mg raz na dobę), emtrycytabina (200 mg raz na dobę)/ alafenamid tenofowiru (25 mg raz na dobę) <sup>4</sup> | <p>Ledipaswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuwir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolit sofosbuwiru GS-331007:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Alafenamid tenofowiru:<br/>AUC: ↑ 32%<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p>                         | Nie jest konieczne dostosowanie dawki ledipaswiru lub sofosbuwiru. Dawkowanie produktu Descovy zgodnie z równocześnie stosowanym lekiem przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.2). |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego <sup>1</sup>                                                                                                                      | Wpływ na stężenia produktów leczniczych.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Descovy                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofosbuvir (400 mg raz na dobę)/ welpataswir (100 mg raz na dobę), emtrycytabina (200 mg raz na dobę)/ alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę) <sup>3</sup>                            | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↑ 37%<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolit sofosbuviru GS-331007:<br/>AUC: ↑ 48%<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 58%</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↑ 50%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 30%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 60%</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Alafenamid tenofowiru:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 20%</p>                                                           | Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuviru, welpataswiru lub woksylaprewiru. Dawkowanie produktu Descovy zgodnie z równocześnie stosowanym lekiem przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.2). |
| Sofosbuvir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg raz na dobę) <sup>7</sup> / emtrycytabina (200 mg raz na dobę)/ alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę) <sup>3</sup> | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 27%</p> <p>Metabolit sofosbuviru GS-331007:<br/>AUC: ↑ 43%<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 46%<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Woksylaprewir:<br/>AUC: ↑ 171%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 350%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 92%</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Alafenamid tenofowiru:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p> |                                                                                                                                                                                                   |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego <sup>1</sup>                                                                                                                                | Wpływ na stężenia produktów leczniczych.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Descovy                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofosbuvir/welpataswir/<br>woksylaprewir<br>(400 mg/100 mg/100 mg+100 mg raz na dobę) <sup>7</sup> /<br>emtrycytabina (200 mg raz na dobę)/ alafenamid tenofowiru (25 mg raz na dobę) <sup>4</sup> | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metaoblit sofosbuviru GS-331007:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Woksylaprewir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Alafenamid tenofowiru:<br/>AUC: ↑ 52%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 32%</p> | Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuviru, welpataswiru lub woksylaprewiru. Dawkowanie produktu Descovy zgodnie z równocześnie stosowanym lekiem przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.2). |
| <b>LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE</b>                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Inhibitory proteazy HIV</b>                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                   |
| Atazanawir/kobicystat<br>(300 mg/150 mg raz na dobę),<br>alafenamid tenofowiru (10 mg)                                                                                                             | <p>Alafenamid tenofowiru:<br/>AUC: ↑ 75%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 80%</p> <p>Atazanawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/10 mg raz na dobę.                                                                                                                                         |
| Atazanawir/rytonawir<br>(300/100 mg raz na dobę),<br>alafenamid tenofowiru (10 mg)                                                                                                                 | <p>Alafenamid tenofowiru:<br/>AUC: ↑ 91%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 77%</p> <p>Atazanawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/10 mg raz na dobę.                                                                                                                                         |
| Darunawir/kobicystat<br>(800/150 mg raz na dobę),<br>alafenamid tenofowiru (25 mg raz na dobę) <sup>5</sup>                                                                                        | <p>Alafenamid tenofowiru:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofowir:<br/>AUC: ↑ 224%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 216%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 221%</p> <p>Darunawir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p>                                                                                                                                                                                                              | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/10 mg raz na dobę.                                                                                                                                         |

| <b>Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego<sup>1</sup></b>                  | <b>Wpływ na stężenia produktów leczniczych.<br/>Średnia procentowa zmiana AUC,<br/>C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>2</sup></b>                                                                                                                                                            | <b>Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Descovy</b>                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Darunawir/rytonawir (800/100 mg raz na dobę),<br>alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę) | Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Tenofowir:<br>AUC: ↑ 105%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 142%<br><br>Darunawir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                             | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/10 mg raz na dobę.                                                                             |
| Lopinawir/rytonawir (800/200 mg raz na dobę),<br>alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę) | Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↑ 47%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 119%<br><br>Lopinawir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                                                                                  | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/10 mg raz na dobę.                                                                             |
| Typranawir/rytonawir                                                                       | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Descovy.<br><br>Typranawir/rytonawir prowadzi do indukcji P-gp. W przypadku stosowania typranawiru/rytonawiru w skojarzeniu z produktem Descovy oczekuje się zmniejszenia ekspozycji na alafenamid tenofowiru. | Nie zaleca się równoczesnego podawania z produktem Descovy.                                                                           |
| Inne inhibitory proteazy                                                                   | Działanie nie jest znane.                                                                                                                                                                                                                                                                      | Nie ma dostępnych danych umożliwiających sformułowanie zaleceń dawkowania dla równoczesnego podawania z innymi inhibitorami proteazy. |
| <b>Inne leki przeciwretrowirusowe</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       |
| Dolutegrawir (50 mg raz na dobę), alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę) <sup>3</sup>   | Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Dolutegrawir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                                                                                        | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/25 mg raz na dobę.                                                                             |
| Rylpiwiryna (25 mg raz na dobę),<br>alafenamid tenofowiru (25 mg raz na dobę)              | Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Rylpiwiryna:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                                                                                         | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/25 mg raz na dobę.                                                                             |
| Efawirenz (600 mg raz na dobę),<br>alafenamid tenofowiru (40 mg raz na dobę) <sup>4</sup>  | Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↓ 14%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 22%                                                                                                                                                                                                                               | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/25 mg raz na dobę.                                                                             |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego <sup>1</sup>                                                                                                | Wpływ na stężenia produktów leczniczych.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                      | Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Descovy                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Marawirok<br>Newirapina<br>Raltegrawir                                                                                                                             | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Descovy.<br><br>Nie oczekuje się wpływu marawiroku, newirapiny lub raltegrawiru na ekspozycję na alafenamid tenofowiru. Nie oczekuje się również wpływu na drogi metabolizmu i wydalania związane z marawirokiem, newirapiną lub raltegrawirem.                  | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/25 mg raz na dobę.                                                                                                       |
| <b>LEKI PRZECIWDRGAWKOWE</b>                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                 |
| Okskarbazepina<br>Fenobarbital<br>Fenytoina                                                                                                                        | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Descovy.<br><br>Równoczesne podawanie okskarbazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny, z których wszystkie są induktorami P-gp, może zmniejszyć stężenie alafenamidu tenofowiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności. | Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Descovy z okskarbazepiną, fenobarbitem lub fenytoiną.                                                           |
| Karbamazepina (dawka dostosowywana w zakresie od 100 mg do 300 mg dwa razy na dobę), emtrycytabina/alafenamid tenofowiru (200 mg/25 mg raz na dobę) <sup>5,6</sup> | Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↓ 55%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 57%<br><br>Równoczesne podawanie karbamazepiny, induktora P-gp, zmniejsza stężenie alafenamidu tenofowiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności.                                                                                      | Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Descovy z karbamazepiną.                                                                                        |
| <b>LEKI PRZECIWDEPRESYJNE</b>                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                 |
| Sertralina (50 mg raz na dobę), alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę) <sup>3</sup>                                                                             | Alafenamid tenofowiru:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Sertralina:<br>AUC: ↑ 9%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 14%                                                                                                                                                                                                                             | Nie jest konieczne dostosowanie dawki sertraliny. Dawkowanie produktu Descovy zgodnie z równocześnie stosowanym lekiem przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.2). |
| <b>PRODUKTY ZIOŁOWE</b>                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                 |
| Dziurawiec zwyczajny ( <i>Hypericum perforatum</i> )                                                                                                               | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Descovy.<br><br>Równoczesne podawanie dziurawca zwyczajnego, induktora P-gp, może zmniejszyć stężenie alafenamidu tenofowiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności.                                                | Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Descovy i dziurawca zwyczajnego.                                                                                |

| Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego <sup>1</sup>                                                                                               | Wpływ na stężenia produktów leczniczych.<br>Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                              | Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Descovy                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                       |
| Cyklosporyna                                                                                                                                                      | Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Descovy.<br><br>W przypadku równoczesnego podawania cyklosporyny, która jest silnym inhibitorem P-gp, oczekuje się zwiększenia stężenia alafenamidu tenofowiru w osoczu. | Zalecana dawka produktu Descovy to 200/10 mg raz na dobę.                                                                                                                             |
| <b>DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</b>                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                       |
| Norgestymat (0,180/0,215/0,250 mg raz na dobę), etynyloestradiol (0,025 mg raz na dobę), emtrycytabina/alafenamid tenofowiru (200/25 mg raz na dobę) <sup>5</sup> | Norelgestromin:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Norgestrel:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Etynyloestradiol:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                | Nie jest konieczne dostosowanie dawki norgestymatu/etynyloestradiolu. Dawkowanie produktu Descovy zgodnie z równocześnie przyjmowanym lekiem przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.2). |
| <b>LEKI USPOKAJAJĄCE/NASENNE</b>                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                       |
| Midazolam podawany doustnie (2,5 mg dawka pojedyncza), alafenamid tenofowiru (25 mg raz na dobę)                                                                  | Midazolam:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                             | Nie jest konieczne dostosowanie dawki midazolamu. Dawkowanie produktu Descovy zgodnie z równocześnie stosowanym lekiem przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.2).                       |
| Midazolam podawany dożylnie (1 mg dawka pojedyncza), alafenamid tenofowiru (25 mg raz na dobę)                                                                    | Midazolam:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                       |

<sup>1</sup> Jeśli podano dawki, są to dawki stosowane w badaniach klinicznych dotyczących interakcji lekowych.

<sup>2</sup> Jeśli dostępne są dane z badań dotyczących interakcji lekowych.

<sup>3</sup> Badanie przeprowadzono z elwitegrawirem/kobicystatem/emtrycytabiną/alafenamidem tenofowiru w postaci jednej tabletki.

<sup>4</sup> Badanie przeprowadzono z emtrycytabiną/rylpiwiryną/alafenamidem tenofowiru w postaci jednej tabletki.

<sup>5</sup> Badanie przeprowadzone z produktem Descovy.

<sup>6</sup> Emtrycytabina/alafenamid tenofowiru były przyjmowane w tym badaniu z pożywieniem.

<sup>7</sup> Badanie przeprowadzone z wykorzystaniem dodatkowej dawki woksylaprewiru 100 mg w celu osiągnięcia ekspozycji na woksylaprewir oczekiwanych u pacjentów zakażonych HCV.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań produktu Descovy lub jego składników u kobiet w okresie ciąży. Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania alafenamidu tenofowiru u kobiet w ciąży. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują jednak, że emtrycytabina nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/norowodka.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu emtrycytabiny na parametry płodności, ciążę, rozwój płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka. Badania na zwierzętach dotyczące alafenamidu tenofowiru nie wykazały szkodliwego wpływu na parametry płodności, ciążę lub rozwój płodu (patrz punkt 5.3).

Produkt Descovy należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy alafenamid tenofowiru przenika do mleka ludzkiego. Emtrycytabina przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że tenofowir przenika do mleka.

Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodków i (lub) dzieci. Dlatego produktu Descovy nie należy stosować podczas karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

#### Płodność

Brak danych dotyczących płodności po zastosowaniu produktu Descovy u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru na przebieg kojarzenia zwierząt lub na parametry płodności (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Descovy może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia produktem Descovy zgłaszano przypadki zawrotów głowy.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena działań niepożądanych opiera się na danych bezpieczeństwa stosowania uzyskanych z wszystkich badań II i III fazy, w których pacjenci zakażeni HIV-1 otrzymywali produkty lecznicze zawierające emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru oraz doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu. W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych, otrzymujących emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki zawierającej 150 mg elwitegrawiru, 150 mg kobicystatu, 200 mg emtrycytabiny oraz 10 mg alafenamidu tenofowiru (w postaci fumaranu) (E/C/F/TAF) przez 144 tygodni, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (7%), nudności (11%) i ból głowy (6%).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane w tabeli 3 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określone są w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

**Tabela 3: Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych<sup>1</sup>**

| Częstość występowania                                    | Działanie niepożądane                                                  |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>                |                                                                        |
| Niezbyt często:                                          | niedokrwistość <sup>2</sup>                                            |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i>                             |                                                                        |
| Często:                                                  | niezwykłe sny                                                          |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>                       |                                                                        |
| Często:                                                  | ból głowy, zawroty głowy                                               |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                        |                                                                        |
| Bardzo często:                                           | nudności                                                               |
| Często:                                                  | biegunka, wymioty, ból brzucha, wzdęcia                                |
| Niezbyt często:                                          | niestrawność                                                           |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>              |                                                                        |
| Często:                                                  | wysypka                                                                |
| Niezbyt często:                                          | obrzęk naczynioruchowy <sup>3, 4</sup> , świąd, pokrzywka <sup>4</sup> |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> |                                                                        |
| Niezbyt często:                                          | ból stawów                                                             |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>       |                                                                        |
| Często:                                                  | zmęczenie                                                              |

<sup>1</sup> Z wyjątkiem obrzęku naczynioruchowego, niedokrwistości i pokrzywki (patrz przypisy 2, 3 i 4), wszystkie działania niepożądane zidentyfikowano w badaniach klinicznych z produktami zawierającymi F/TAF. Częstość występowania określono podczas 144 tygodni leczenia w badaniach klinicznych III fazy z E/C/F/TAF u 866 dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych (GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111).

<sup>2</sup> To działanie niepożądane nie było obserwowane w badaniach klinicznych z produktami zawierającymi F/TAF, ale zostało odnotowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu emtrycytabiny podawanej z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

<sup>3</sup> To działanie niepożądane zostało odnotowane dla produktów zawierających emtrycytabinę po wprowadzeniu do obrotu.

<sup>4</sup> To działanie niepożądane zostało odnotowane dla produktów zawierających alafenamid tenofowiru po wprowadzeniu do obrotu.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

U zakażonych HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności, na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Odnotowano również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

#### *Martwica kości*

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub długotrwale stosujących CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

#### *Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących lipidów*

W badaniach z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych, w obu leczonych grupach, grupie leczonej fumaranem alafenamidu tenofowiru i grupie leczonej fumaranem dizoproksylu tenofowiru, w 144. tygodniu odnotowano zwiększenie w stosunku do wartości początkowych następujących parametrów lipidowych mierzonych na czczo: stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu bezpośrednio transportowanego przez lipoproteinę niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*, LDL) i lipoproteinę wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*, HDL) oraz triglicerydów. Mediana zwiększenia tych parametrów w stosunku do wartości początkowych była w 144. tygodniu większa w grupie leczonej E/C/F/TAF niż w grupie leczonej elwitegrawirem 150 mg/ kobicystatem 150 mg/emtrycytabiną 200 mg/dizoproksylem tenofowiru (w postaci fumaranu) 245 mg (E/C/F/TDF) ( $p < 0,001$  dla różnicy między leczonymi grupami dla stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL i HDL i triglicerydów na czczo). Mediana (Q1, Q3) zmiany względem wartości początkowej stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do stężenia cholesterolu HDL w 144. tygodniu wynosiła 0,2 (-0,3; 0,7) w grupie leczonej E/C/F/TAF i 0,1 (-0,4; 0,6) w grupie leczonej E/C/F/TDF ( $p = 0,006$  dla różnicy między grupami leczonymi).

W badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów ze zmniejszoną wirémią, przy zmianie schematu leczenia z emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru na produkt Descovy przy zachowaniu trzeciego leku przeciwretrowirusowego (badanie GS-US-311-1089), w grupie produktu Descovy obserwowano zwiększenie parametrów lipidów na czczo: cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oznaczanego bezpośrednio oraz triglicerydów w odniesieniu do wartości początkowych w porównaniu z niewielką zmianą w grupie przyjmującej emtrycytabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru ( $p \leq 0,009$  dla różnicy pomiędzy grupami dla zmian w stosunku do wartości początkowej). W 96. tygodniu zmiany mediany wartości dla cholesterolu HDL i glukozy na czczo lub stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL na czczo w stosunku do wartości początkowej w obu grupach były niewielkie. Żadna ze zmian nie została uznana za klinicznie istotną.

W badaniu z udziałem dorosłych pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa, u których zmieniono schemat leczenia abakawirem/lamiwudyną na produkt Descovy, kontynuując stosowanie trzeciego przeciwretrowirusowego produktu leczniczego (badanie GS-US-311-1717), wystąpiły minimalne zmiany w parametrach lipidów.

#### *Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru oceniano w ciągu 48 tygodni w otwartym badaniu klinicznym (GS-US-292-0106), w którym zakażone HIV-1, dotychczas nieleczone dzieci i młodzież w wieku od 12 do < 18 lat otrzymywały emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki. Profil bezpieczeństwa emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru podawanych z elwitegrawirem i kobicystatem u 50 pacjentów z grupy młodzieży był podobny do tego u dorosłych (patrz punkt 5.1).

#### Inne szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru oceniano w ciągu 144 tygodni w otwartym badaniu klinicznym (GS-US-292-0112), w którym 248 pacjentów zakażonych HIV-1 dotychczas nieleczonych ( $n = 6$ ) lub ze zmniejszonym mianem wirusa ( $n = 242$ ), z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego metodą Cockcrofta-Gaulta [ $eGFR_{CG}$ ]: 30-69 ml/min) otrzymywało emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki. Profil bezpieczeństwa u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek był podobny do tego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 5.1).

Bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru oceniano przez 48 tygodni w badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby z pojedynczym ramieniem (GS-US-292-1825), w którym 55 pacjentów zakażonych HIV-1 ze zmniejszonym mianem wirusa oraz ze schyłkową niewydolnością nerek ( $eGFR_{CG} < 15$  ml/min), przewlekłe hemodializowanych, otrzymywało emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki. Nie zidentyfikowano nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekłe hemodializowanych, przyjmujących emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci zakażeni równocześnie HIV i HBV*

Bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki (elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru [E/C/F/TAF]) oceniano u 72 pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV, leczonych przeciw HIV w otwartym badaniu klinicznym (GS-US-292-1249) przez 48 tygodni, którym

zmieniono aktualny schemat leczenia przeciwwirusowego (obejmujący fumaran dizoproksylu tenofowiru [TDF] u 69 z 72 pacjentów) na E/C/F/TAF. Na podstawie tych ograniczonych danych stwierdzono, że profil bezpieczeństwa stosowania emtrycytabiny+alafenamidu tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV był podobny do tego u pacjentów zakażonych tylko HIV-1 (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8). Leczenie przedawkowania produktu Descovy obejmuje ogólne środki wspomagające, w tym monitorowanie czynności życiowych oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta.

Emtrycytabinę można usunąć za pomocą hemodializy, która usuwa około 30% dawki emtrycytabiny w trakcie 3 godzin dializy rozpoczętej w ciągu 1,5 godziny od podania emtrycytabiny. Tenofowir jest skutecznie usuwany za pomocą hemodializy, ze współczynnikiem ekstrakcji około 54%. Nie wiadomo, czy emtrycytabinę lub tenofowir można usunąć za pomocą dializy otrzewnowej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwwirusowy do stosowania ogólnego; połączenia leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HIV. Kod ATC: J05AR17.

#### Mechanizm działania

Emtrycytabina jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) oraz nukleozydowym analogiem 2'-deoksycytyny. Emtrycytabina ulega fosforylacji przez enzymy komórkowe, tworząc trójfosforan emtrycytabiny. Trójfosforan emtrycytabiny hamuje replikację HIV poprzez włączenie do wirusowego kwasu deoksyrybonukleinowego (ang. *deoxyribonucleic acid*, DNA) za pomocą odwrotnej transkryptazy (ang. *reverse transcriptase*, RT) HIV, co powoduje zakończenie łańcucha DNA. Emtrycytabina wykazuje aktywność przeciw HIV-1, HIV-2 i HBV.

Alafenamid tenofowiru jest nukleotydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI) i amidofosfonianem proleku tenofowiru (analogu monofosforanu 2'-deoksyadenozyny). Alafenamid tenofowiru przenika do komórek i ze względu na zwiększoną trwałość w osoczu i wewnątrzkomórkową aktywację w wyniku hydrolizy przez katepsynę A, alafenamid tenofowiru jest bardziej skuteczny niż fumaran dizoproksylu tenofowiru w gromadzeniu tenofowiru w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) lub w komórkach docelowych HIV, w tym w limfocytach i w makrofagach. Następnie wewnątrzkomórkowy tenofowir ulega fosforylacji do farmakologicznie aktywnego metabolitu difosforanu tenofowiru. Difosforan tenofowiru hamuje replikację HIV przez włączenie do wirusowego DNA za pośrednictwem RT HIV, co powoduje zakończenie łańcucha DNA.

Tenofowir wykazuje aktywność przeciw HIV-1, HIV-2 i HBV.

### Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Emtrycytabina i alafenamid tenofowiru wykazały synergistyczne działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej. Nie zaobserwowano działania antagonistycznego emtrycytabiny ani alafenamidu tenofowiru w przypadku skojarzenia z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Działanie przeciwwirusowe emtrycytabiny na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano w liniach komórek limfoblastoidalnych, linii komórek MAGI CCR5 i PBMC. Wartości 50% stężenia skutecznego ( $EC_{50}$ ) dla emtrycytabiny znajdowały się w zakresie od 0,0013 do 0,64  $\mu$ M. Emtrycytabina wykazywała działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na HIV-1 podtypu A, B, C, D, E, F i G (wartości  $EC_{50}$  w zakresie od 0,007 do 0,075  $\mu$ M) i działanie swoiste dla poszczególnych szczepów na HIV-2 (wartości  $EC_{50}$  w zakresie od 0,007 do 1,5  $\mu$ M).

Działanie przeciwwirusowe alafenamidu tenofowiru na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 podtypu B oceniano na liniach komórek limfoblastoidalnych, PBMC, pierwotnych monocytach i (lub) makrofagach i limfocytach T CD4+. Wartości  $EC_{50}$  dla alafenamidu tenofowiru znajdowały się w zakresie od 2,0 do 14,7 nM. Alafenamid tenofowiru wykazywał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na wszystkie grupy HIV-1 (M, N i O), w tym podtypu A, B, C, D, E, F i G (wartości  $EC_{50}$  w zakresie od 0,10 do 12,0 nM) i działanie swoiste dla poszczególnych szczepów na HIV-2 (wartości  $EC_{50}$  w zakresie od 0,91 do 2,63 nM).

### Oporność

#### *In vitro*

Zmniejszona wrażliwość na emtrycytabinę jest związana z mutacjami M184V/I w RT HIV-1.

Izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na alafenamid tenofowiru wykazują mutację K65R w RT HIV-1; ponadto przejściowo obserwowano mutację K70E w RT HIV-1.

#### *Pacjenci dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo*

W analizie zbiorczej dotyczącej pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo, którzy przyjmowali emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru (10 mg) podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki w badaniach III fazy GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 przeprowadzono genotypowanie izolatów HIV-1 z osocza wszystkich pacjentów z wiramią RNA HIV-1  $\geq 400$  kopii/ml, z potwierdzonym niepowodzeniem wirusologicznym w 144. tygodniu lub w czasie wcześniejszego przerwania terapii badanym lekiem. Do 144. tygodnia obserwowano rozwój jednej lub kilku pierwotnych mutacji związanych z opornością na emtrycytabinę, alafenamid tenofowiru lub elwitegrawir w izolatach HIV-1 uzyskanych od 12 z 22 pacjentów z poddanymi ocenie danymi genotypowania z porównania izolatów na początku badania i w chwili niepowodzenia leczenia E/C/F/TAF (12 z 866 pacjentów [1,4%]) w porównaniu z 12 z 20 izolatów w chwili niepowodzenia leczenia uzyskanych od pacjentów z możliwymi do oceny danymi genotypowania, z grupy leczonej E/C/F/TDF (12 z 867 pacjentów [1,4%]). W grupie leczonej E/C/F/TAF występowały następujące mutacje: M184V/I (n = 11) i K65R/N (n = 2) w RT oraz T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) i N155H (n = 2) w integracie. W izolatach HIV-1 uzyskanych od 12 pacjentów, u których rozwinęła się oporność w grupie leczonej E/C/F/TDF, występowały następujące mutacje: M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) i L210W (n = 1) w RT oraz E92Q/V (n = 4) i Q148R (n = 2), i N155H/S (n = 3) w integracie. W większości izolatów HIV-1 uzyskanych od pacjentów w obu grupach terapeutycznych, w których doszło do rozwoju mutacji oporności wirusa na elwitegrawir w integracie, doszło również do rozwoju mutacji oporności wirusa na emtrycytabinę w RT.

#### *Pacjenci zakażeni równocześnie HIV i HBV*

Podczas badania klinicznego pacjentów zakażonych HIV ze zmniejszonym mianem wirusa z równoczesnym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, którzy przyjmowali emtrycytabinę, alafenamid tenofowiru podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki (E/C/F/TAF) przez 48. tygodni (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacjentów zakwalifikowano do analizy oporności. Nie stwierdzono u tych 2 pacjentów żadnych podstawień aminokwasów w HIV-1 i HBV, które mogłyby świadczyć o oporności na którykolwiek ze składników produktu E/C/F/TAF.

*Oporność krzyżowa u pacjentów zakażonych HIV-1, dotychczas nieleczonych lub ze zmniejszonym mianem wirusa*

Wirusy odporne na emtrycyabinę z substytucją M184V/I były odporne krzyżowo na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę.

Mutacje K65R i K70E powodują zmniejszenie wrażliwości na abakawir, dydanozynę, lamiwudynę, emtrycyabinę i tenofowir, ale zachowują wrażliwość na zydowudynę.

Oporny na wiele nukleozydów HIV-1 z mutacją polegającą na podwójnym podstawieniu T69S lub z mutacją złożoną Q151M zawierającą K65R wykazywał zmniejszoną wrażliwość na alafenamid tenofowiru.

#### Dane kliniczne

Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Descovy u dotychczas nieleczonych pacjentów.

Skuteczność kliniczną produktu Descovy ustalono na podstawie badań z zastosowaniem emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru podawanych z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki E/C/F/TAF.

#### *Zakażenia HIV-1 pacjenci dotychczas nieleczeni*

W badaniach GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej emtrycyabinę 200 mg i alafenamid tenofowiru 10 mg (n = 866) raz na dobę lub emtrycyabinę 200 mg + dizoproksyl tenofowiru (w postaci fumaranu) 245 mg (n = 867) raz na dobę, w obu przypadkach podawane z elwitegrawirem 150 mg + kobicystatem 150 mg w postaci jednej tabletki. Średni wiek wynosił 36 lat (zakres: 18-76), 85% pacjentów stanowili mężczyźni, 57% było rasy białej, 25% rasy czarnej, a 10% rasy azjatyckiej. 19% pacjentów było pochodzenia hiszpańskiego i latynoamerykańskiego. Średnie początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,5 log<sub>10</sub> kopii/ml (zakres: 1,3-7,0) i 23% miało początkowe miano wirusa > 100 000 kopii/ml. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 427 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: 0-1 360) i 13% wykazywało liczbę komórek CD4+ < 200 komórek/mm<sup>3</sup>.

Wykazano statystycznie lepsze działanie E/C/F/TAF w odniesieniu do miana RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w porównaniu z E/C/F/TDF w 144. tygodniu. Różnica procentowa wynosiła 4,2% (95% CI: od 0,6% do 7,8%). Zbiorcze wyniki leczenia po 48 i 144 tygodniach przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4: Zbiorcze wyniki leczenia przeciwwirusowego w badaniach GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 w tygodniach 48. i 144.<sup>a,b</sup>**

|                                                                                                               | 48. tydzień                  |                                     | 144. tydzień                   |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
|                                                                                                               | E/C/F/TAF<br>(n = 866)       | E/C/F/TDF <sup>c</sup><br>(n = 867) | E/C/F/TAF<br>(n = 866)         | E/C/F/TDF<br>(n = 867) |
| <b>RNA HIV-1 &lt; 50 kopii/ml</b>                                                                             | 92%                          | 90%                                 | 84%                            | 80%                    |
| Różnica w leczeniu                                                                                            | 2,0% (95% CI: -0,7% do 4,7%) |                                     | 4,2% (95% CI: od 0,6% do 7,8%) |                        |
| <b>RNA HIV-1 ≥ 50 kopii/ml<sup>c</sup></b>                                                                    | 4%                           | 4%                                  | 5%                             | 4%                     |
| <b>Brak danych wirusologicznych w 48. lub 144. tygodniu</b>                                                   | 4%                           | 6%                                  | 11%                            | 16%                    |
| Przerwanie przyjmowania badanego leku z powodu działań niepożądanych lub zgon <sup>d</sup>                    | 1%                           | 2%                                  | 1%                             | 3%                     |
| Przerwanie przyjmowania badanego leku z innych przyczyn i ostatnie miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml <sup>c</sup> | 2%                           | 4%                                  | 9%                             | 11%                    |
| Brak danych w danym przedziale czasu, ale pacjent przyjmuje badany lek                                        | 1%                           | < 1%                                | 1%                             | 1%                     |
| <b>Odsetek (%) pacjentów z mianem RNA HIV-1 &lt; 50 kopii/ml w podgrupach</b>                                 |                              |                                     |                                |                        |
| <b>Wiek</b>                                                                                                   |                              |                                     |                                |                        |
| < 50 lat                                                                                                      | 716/777 (92%)                | 680/753 (90%)                       | 647/777 (83%)                  | 602/753 (80%)          |
| ≥ 50 lat                                                                                                      | 84/89 (94%)                  | 104/114 (91%)                       | 82/89 (92%)                    | 92/114 (81%)           |
| <b>Płeć</b>                                                                                                   |                              |                                     |                                |                        |
| Mężczyzna                                                                                                     | 674/733 (92%)                | 673/740 (91%)                       | 616/733 (84%)                  | 603/740 (81%)          |
| Kobieta                                                                                                       | 126/133 (95%)                | 111/127 (87%)                       | 113/133 (85%)                  | 91/127 (72%)           |
| <b>Rasa</b>                                                                                                   |                              |                                     |                                |                        |
| Czarna                                                                                                        | 197/223 (88%)                | 177/213 (83%)                       | 168/223 (75%)                  | 152/213 (71%)          |
| Inna niż czarna                                                                                               | 603/643 (94%)                | 607/654 (93%)                       | 561/643 (87%)                  | 542/654 (83%)          |
| <b>Początkowe miano wirusa</b>                                                                                |                              |                                     |                                |                        |
| ≤ 100 000 kopii/ml                                                                                            | 629/670 (94%)                | 610/672 (91%)                       | 567/670 (85%)                  | 537/672 (80%)          |
| > 100 000 kopii/ml                                                                                            | 171/196 (87%)                | 174/195 (89%)                       | 162/196 (83%)                  | 157/195 (81%)          |
| <b>Początkowa liczba komórek CD4+</b>                                                                         |                              |                                     |                                |                        |
| < 200 komórek/mm <sup>3</sup>                                                                                 | 96/112 (86%)                 | 104/117 (89%)                       | 93/112 (83%)                   | 94/117 (80%)           |
| ≥ 200 komórek/mm <sup>3</sup>                                                                                 | 703/753 (93%)                | 680/750 (91%)                       | 635/753 (84%)                  | 600/750 (80%)          |
| <b>RNA HIV-1 &lt; 20 kopii/ml</b>                                                                             | 84,4%                        | 84,0%                               | 81,1%                          | 75,8%                  |
| Różnica w leczeniu                                                                                            | 0,4% (95% CI: -3,0% do 3,8%) |                                     | 5,4% (95% CI: 1,5% do 9,2%)    |                        |

E/C/F/TAF = elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

E/C/F/TDF = elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/fumaran dizoproksylu tenofowiru

a 48. tydzień był między dniem 294. a 377. (włącznie); 144. tydzień był między dniem 966. a 1049. (włącznie).

b W obu badaniach stratyfikowano pacjentów według początkowego miana RNA HIV-1 (≤ 100 000 kopii/ml, > 100 000 kopii/ml do ≤ 400 000 kopii/ml lub > 400 000 kopii/ml), według liczby komórek CD4+ (< 50 komórek/μl, 50-199 komórek/μl lub ≥ 200 komórek/μl) oraz według regionu geograficznego (Stany Zjednoczone lub spoza Stanów Zjednoczonych).

c Obejmuje pacjentów z mianem wirusa ≥ 50 kopii/ml w 48. lub 144. tygodniu; pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie ze względu na brak lub utratę skuteczności; pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane (ang. *adverse event*, AE), zgon lub brak lub utrata skuteczności i w chwili przerwania leczenia miano wirusa było ≥ 50 kopii/ml.

d Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AE lub zgonu w dowolnej chwili od dnia 1. do końca badania, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych dotyczących leczenia w określonym przedziale czasowym.

e Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż AE, zgon lub brak lub utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, zaprzestanie pojawiania się na wizytach kontrolnych, itp.

Średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej wynosiło 230 komórek/mm<sup>3</sup> u pacjentów otrzymujących E/C/F/TAF oraz 211 komórek/mm<sup>3</sup> u pacjentów otrzymujących E/C/F/TDF (p = 0,024) w 48. tygodniu oraz 326 komórek/mm<sup>3</sup> u pacjentów leczonych E/C/F/TAF i 305 komórek/mm<sup>3</sup> u pacjentów leczonych E/C/F/TDF (p = 0,06) w 144. tygodniu.

Skuteczność kliniczną produktu Descovy u pacjentów dotychczas nieleczonych ustalono również na podstawie badania z zastosowaniem emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru (10 mg) podawanych z darunawirem (800 mg) i kobicystatem w postaci jednej tabletki (D/C/F/TAF). W badaniu GS-US-299-0102 pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej jedną tabletkę D/C/F/TAF raz na dobę (n = 103) lub darunawir i kobicystat oraz emtrycytabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru raz na dobę (n = 50). Odsetki pacjentów z mianem RNA HIV-1 < 50 kopii/ml i < 20 kopii/ml w osoczu przedstawiono w tabeli 5.

**Tabela 5: Wyniki leczenia przeciwwirusowego w badaniu GS-US-299-0102 w tygodniu 24. i 48.<sup>a</sup>**

|                                                                                                                                 | <b>24. tydzień</b>              |                                                                                                            | <b>48. tydzień</b>              |                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                 | <b>D/C/F/TAF<br/>(n = 103)</b>  | <b>Darunawir,<br/>kobicystat<br/>i emtrycytabina/<br/>fumaran dizoproksylu<br/>tenofowiru<br/>(n = 50)</b> | <b>D/C/F/TAF<br/>(n = 103)</b>  | <b>Darunawir,<br/>kobicystat i<br/>emtrycytabina/<br/>fumaran dizoproksylu<br/>tenofowiru<br/>(n = 50)</b> |
| <b>RNA HIV-1<br/>&lt; 50 kopii/ml</b>                                                                                           | 75%                             | 74%                                                                                                        | 77%                             | 84%                                                                                                        |
| Różnica w leczeniu                                                                                                              | 3,3% (95% CI: -11,4% do 18,1%)  |                                                                                                            | -6,2% (95% CI: -19,9% do 7,4%)  |                                                                                                            |
| <b>RNA HIV-1<br/>≥ 50 kopii/ml<sup>b</sup></b>                                                                                  | 20%                             | 24%                                                                                                        | 16%                             | 12%                                                                                                        |
| <b>Brak danych<br/>wirusologicznych<br/>w 48. tygodniu</b>                                                                      | 5%                              | 2%                                                                                                         | 8%                              | 4%                                                                                                         |
| Przerwanie<br>przyjmowania<br>badanego leku<br>z powodu działań<br>niepożądanych lub<br>zgon <sup>c</sup>                       | 1%                              | 0                                                                                                          | 1%                              | 2%                                                                                                         |
| Przerwanie<br>przyjmowania<br>badanego leku<br>z innych przyczyn<br>i ostatnie miano<br>RNA HIV-1<br>< 50 kopii/ml <sup>d</sup> | 4%                              | 2%                                                                                                         | 7%                              | 2%                                                                                                         |
| Brak danych<br>w danym przedziale,<br>ale pacjent przyjmuje<br>badany lek                                                       | 0                               | 0                                                                                                          | 0                               | 0                                                                                                          |
| <b>RNA HIV-1<br/>&lt; 20 kopii/ml</b>                                                                                           | 55%                             | 62%                                                                                                        | 63%                             | 76%                                                                                                        |
| Różnica w leczeniu                                                                                                              | -3,5% (95% CI: -19,8% do 12,7%) |                                                                                                            | -10,7% (95% CI: -26,3% do 4,8%) |                                                                                                            |

D/C/F/TAF = darunawir/kobicystat/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

a 48. tydzień był między dniem 294. a 377. (włącznie).

b Obejmuje pacjentów z mianem wirusa ≥50 kopii/ml w 48. tygodniu; pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie ze względu na brak lub utratę skuteczności; pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane (ang. *adverse event*, AE), zgon lub brak lub utrata skuteczności i w chwili przerwania leczenia miano wirusa było ≥50 kopii/ml.

c Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AE lub zgonu w dowolnej chwili od dnia 1. do końca badania, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych dotyczących leczenia w określonym przedziale czasowym.

d Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż AE, zgon lub brak lub utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, zaprzestanie pojawiania się na wizytach kontrolnych, itp.

#### *Zakażeni HIV-1 pacjenci ze zmniejszonym mianem wirusa*

W badaniu GS-US-311-1089 dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przy zmianie schematu leczenia emtrycytabiną/fumaranem dizoproksylu tenofowiru na produkt Descovy, kontynuując stosowanie innego przeciwwirusowego produktu leczniczego, w ramach randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania z udziałem zakażonych HIV-1 pacjentów

dorostych ze zmniejszonym mianem wirusa (n = 663). Na początku badania pacjenci musieli mieć trwale zmniejszone miano wirusa (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) przez co najmniej 6 miesięcy stosowania schematu leczenia i nie wykazywać mutacji oporności w HIV-1 na emtrycyabinę lub alafenamid tenofowiru przed włączeniem do badania. Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy ze zmianą leczenia na produkt Descovy (n = 333) lub grupy kontynuującej początkowy schemat leczenia obejmujący emtrycyabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru (n = 330). Pacjentów stratyfikowano według klasy trzeciej substancji czynnej poprzedniego schematu leczenia. Na początku badania 46% pacjentów otrzymywało emtrycyabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu ze wzmacnianym PI, a 54% pacjentów otrzymywało emtrycyabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru w skojarzeniu z innym niewzmacnionym produktem leczniczym.

Wyniki leczenia w badaniu GS-US-311-1089 po 48 i 96 tygodniach przedstawia tabela 6.

**Tabela 6: Wyniki leczenia przeciwwirusowego w badaniu GS-US-311-1089 w tygodniu 48.<sup>a</sup> lub 96.<sup>b</sup>**

|                                                                                                               | 48. tydzień                                   |                                                                                    | 96. tydzień                                   |                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                               | Schemat leczenia obejmujący Descovy (n = 333) | Schemat leczenia obejmujący emtrycyabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru (n = 330) | Schemat leczenia obejmujący Descovy (n = 333) | Schemat leczenia obejmujący emtrycyabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru (n = 330) |
| <b>RNA HIV-1 &lt; 50 kopii/ml</b>                                                                             | 94%                                           | 93%                                                                                | 89%                                           | 89%                                                                                |
| Różnica w leczeniu                                                                                            | 1,3% (95% CI: -2,5% do 5,1%)                  |                                                                                    | -0,5% (95% CI: -5,3% do 4,4%)                 |                                                                                    |
| <b>RNA HIV-1 ≥ 50 kopii/ml<sup>c</sup></b>                                                                    | < 1%                                          | 2%                                                                                 | 2%                                            | 1%                                                                                 |
| <b>Brak danych wirusologicznych w 48. lub 96. tygodniu</b>                                                    | 5%                                            | 5%                                                                                 | 9%                                            | 10%                                                                                |
| Przerwanie przyjmowania badanego leku z powodu działań niepożądanych lub zgon <sup>d</sup>                    | 2%                                            | 1%                                                                                 | 2%                                            | 2%                                                                                 |
| Przerwanie przyjmowania badanego leku z innych przyczyn i ostatnie miano HIV-1 RNA < 50 kopii/ml <sup>e</sup> | 3%                                            | 5%                                                                                 | 7%                                            | 9%                                                                                 |
| Brak danych w danym przedziale czasu, ale pacjent przyjmuje badany lek                                        | < 1%                                          | 0                                                                                  | 0                                             | <1%                                                                                |
| <b>Odsetek (%) pacjentów z mianem RNA HIV-1 &lt; 50 kopii/ml według poprzedniego schematu leczenia</b>        |                                               |                                                                                    |                                               |                                                                                    |
| Wzmacniany PI                                                                                                 | 142/155 (92%)                                 | 140/151 (93%)                                                                      | 133/155 (86%)                                 | 133/151 (88%)                                                                      |
| Inny, trzeci produkt leczniczy                                                                                | 172/178 (97%)                                 | 167/179 (93%)                                                                      | 162/178 (91%)                                 | 161/179 (90%)                                                                      |

PI = inhibitor proteazy

a 48. tydzień był między dniem 294. a 377. (włącznie).

b 96. tydzień był między dniem 630. a 713. (włącznie).

- c Obejmuje pacjentów z mianem wirusa  $\geq 50$  kopii/ml w 48. tygodniu lub 96. tygodniu; pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie ze względu na brak lub utratę skuteczności; pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane (ang. *adverse event*, AE), zgon lub brak lub utrata skuteczności i w chwili przerywania leczenia miano wirusa było  $\geq 50$  kopii/ml.
- d Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AE lub zgonu w dowolnej chwili od dnia 1. do końca badania, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych dotyczących leczenia w określonym przedziale czasowym.
- e Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż AE, zgon lub brak lub utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, zaprzestanie pojawiania się na wizytach kontrolnych, itp.

W badaniu GS-US-311-1717 pacjenci ze zmniejszonym mianem wirusa (RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml) stosujący przez co najmniej 6 miesięcy schemat leczenia abakawirem/lamiwudyną zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy, w której zmieniono schemat leczenia na produkt Descovy ( $n = 280$ ) i kontynuowano stosowanie trzeciego przeciwretrowirusowego produktu leczniczego od początku leczenia lub do grupy, w której kontynuowano początkowy schemat leczenia abakawirem/lamiwudyną ( $n = 276$ ).

Pacjentów stratyfikowano według klasy trzeciego produktu leczniczego poprzedniego schematu leczenia. Na początku badania 30% pacjentów otrzymywało abakawir/lamiwudynę w skojarzeniu ze wzmacnianym inhibitorem proteazy, a 70% pacjentów otrzymywało abakawir/lamiwudynę w skojarzeniu z trzecim niewzmacnianym produktem leczniczym. Wskaźniki powodzenia wirologicznego w 48. tygodniu były następujące: schemat zawierający produkt Descovy: 89,7% (227 z 253 pacjentów); schemat zawierający abakawir/lamiwudynę: 92,7% (230 z 248 pacjentów). W 48. tygodniu wykazano równoważność zmiany leczenia na schemat zawierający produkt Descovy w stosunku do kontynuacji schematu początkowego zawierającego abakawir/lamiwudynę w utrzymaniu miana RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml.

#### *Zakażeni HIV-1 pacjenci z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek*

W badaniu GS-US-292-0112 poddano ocenie skuteczność i bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru w otwartym badaniu klinicznym, w którym u 242 pacjentów zakażonych HIV-1 z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (eGFR<sub>CG</sub>: 30-69 ml/min) zmieniono leczenie na emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru (10 mg) podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci tabletki złożonej ze stałą dawką. Pacjenci mieli zmniejszone miano wirusa (RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml) przez co najmniej 6 miesięcy przed zmianą schematu leczenia.

Średni wiek wynosił 58 lat (zakres: 24-82), w tym 63 pacjentów (26%) w wieku  $\geq 65$  lat. 79% pacjentów stanowili mężczyźni, 63% było rasy białej, 18% rasy czarnej, a 14% rasy azjatyckiej. 13% pacjentów było pochodzenia hiszpańskiego i latynoamerykańskiego. Na początku mediana eGFR wynosiła 56 ml/min, a 33% pacjentów miało eGFR od 30 do 49 ml/min. Średnia początkowa liczba komórek CD4<sup>+</sup> wynosiła 664 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: 126-1 813).

W 144. tygodniu, 83,1% (197/237) pacjentów utrzymało miano RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml po zmianie schematu leczenia na emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki.

W badaniu klinicznym GS-US-292-1825 prowadzonym metodą otwartej próby z pojedynczym ramieniem oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru podawanych z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki u 55 dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1 ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR<sub>CG</sub>  $< 15$  ml/min), przewlekłe hemodializowanych, przez co najmniej 6 miesięcy przed zmianą schematu leczenia na emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki. Pacjenci mieli zmniejszone miano wirusa (RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml) przez co najmniej 6 miesięcy przed zmianą schematu leczenia.

Średni wiek wynosił 48 lat (zakres: 23-64). Siedemdziesiąt sześć procent pacjentów stanowili mężczyźni, 82% było rasy czarnej, a 18% rasy białej. Piętnaście procent pacjentów było pochodzenia latynoamerykańskiego. Średnia początkowa liczba komórek CD4<sup>+</sup> wynosiła 545 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: 205-1473). W 48. tygodniu u 81,8% pacjentów (45/55) utrzymało się miano RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml po zmianie schematu leczenia na emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki. Nie stwierdzono istotnych

klinicznie zmian w wynikach badań laboratoryjnych lipidów pobieranych na czczo u pacjentów, którzy zmienili schemat leczenia.

#### *Pacjenci równocześnie zakażeni HIV i HBV*

Podczas otwartego badania GS-US-292-1249 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania emtrycytabiny + alafenamidu tenofowiru podawanych z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki (E/C/F/TAF) u dorosłych pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV-1 oraz przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Sześćdziesięciu dziewięciu z 72 pacjentów było wcześniej leczonych przeciwwirusowo TDF. Na początku leczenia E/C/F/TAF 72 pacjentów miało zmniejszone miano HIV (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) przez co najmniej 6 miesięcy przy jednocześnie zmniejszonym lub niezmiennym mianem DNA HBV oraz przy wyrównanej chorobie wątroby. Średnia wieku wynosiła 50 lat (zakres: 28–67 lat), 92% pacjentów stanowili mężczyźni, 69% było rasy białej, 18% rasy czarnej i 10% rasy azjatyckiej. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 636 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: 263–1498). Na początku leczenia osiemdziesiąt sześć procent pacjentów (62/72) miało zmniejszone miano HBV (DNA HBV < 29 j.m./ml), a u 42% (30/72) stwierdzono dodatni wynik HBeAg.

Spośród pacjentów, którzy mieli dodatni wynik HBeAg, na początku leczenia, u 1/30 (3,3%) uzyskano serokonwersję do anty-HBe w 48. tygodniu. Spośród pacjentów, którzy na początku leczenia mieli dodatni wynik HBsAg, u 3/70 (4,3%) uzyskano serokonwersję do anty-HBs w 48. tygodniu.

W 48. tygodniu u 92% pacjentów (66/72) utrzymano wiramię RNA HIV-1 < 50 kopii/ml po zmianie leczenia na emtrycytabinę, alafenamid tenofowiru podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki. Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w porównaniu do wartości początkowej w 48. tygodniu wynosiła –2 komórki/mm<sup>3</sup>. U dziewięćdziesięciu dwóch procent pacjentów (66/72) DNA HBV wynosiło < 29 j.m./ml w 48. tygodniu (przyjęto metodę analizy, gdzie brak danych = niepowodzenie). Spośród 62 pacjentów, u których miano HBV było zmniejszone na początku leczenia, u 59 pozostało zmniejszone, a dla 3 pacjentów brakuje danych. Spośród 10 pacjentów, u których miano HBV nie było zmniejszone (DNA HBV ≥ 29 j.m./ml) na początku leczenia, u 7 pacjentów wiramię zmniejszyła się, u 2 pacjentów pozostała wykrywalna, a dla 1 pacjenta brakuje danych.

Dane kliniczne, dotyczące stosowania E/C/F/TAF u dotychczas nieleczonych pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV, są ograniczone.

#### *Zmiany w wynikach pomiarów gęstości mineralnej kości*

W badaniach z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych, stosowanie emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru podawanych z elwitegrawirem i kobicystatem, w postaci jednej tabletki, w porównaniu z E/C/F/TDF leczenie przez 144 tygodnie wiązało się z mniejszym zmniejszeniem gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) mierzonej metodą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (ang. *dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA) biodra (średnia zmiana: –0,8% w porównaniu do –3,4%,  $p < 0,001$ ) i kręgosłupa lędźwiowego (średnia zmiana: –0,9 % w porównaniu do –3,0 %,  $p < 0,001$ ). W innym badaniu stosowanie przez 48 tygodni emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru z darunawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki również wiązało się z mniejszym zmniejszeniem BMD (mierzonej metodą DXA biodra i kręgosłupa lędźwiowego) w porównaniu z darunawirem, kobicystatem, emtrycytabiną i fumaranem dizoproksylu tenofowiru.

W badaniu z udziałem dorosłych pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa, poprawę BMD odnotowano w ciągu 96 tygodni po zmianie schematu leczenia na obejmujący produkt Descovy ze schematu zawierającego TDF w porównaniu do minimalnych zmian w przypadku zachowania schematu zawierającego TDF zmierzonych w drodze analizy DXA biodra (średnia zmiana od wartości początkowej wynosząca 1,9%, w porównaniu do –0,3%,  $p < 0,001$ ) i kręgosłupa w odcinku lędźwiowym (średnia zmiana od wartości początkowej wynosząca 2,2% w porównaniu do –0,2%,  $p < 0,001$ ).

W badaniu z udziałem dorosłych pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa do 48. tygodnia leczenia nie zaobserwowano znaczącej zmiany w mineralnej gęstości kości po zmianie schematu leczenia z abakawiru/lamiwudyny na produkt Descovy w porównaniu z grupą, u której kontynuowano schemat zawierający abakawir/lamiwudynę według pomiaru z zastosowaniem analizy DXA biodra (średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniosła 0,3% w porównaniu do 0,2%,  $p = 0,55$ ) i kręgosłupa w odcinku lędźwiowym (średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniosła 0,1% w porównaniu do  $< 0,1\%$ ,  $p = 0,78$ ).

#### *Zmiany w wynikach badań czynności nerek*

W badaniach z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych, stosowanie przez 144 tygodnie emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru podawanych z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki wiązało się z mniejszym wpływem na parametry bezpieczeństwa nerek (według pomiaru eGFR<sub>CG</sub> po 144 tygodniach leczenia oraz stosunku białka do kreatyniny w moczu i stosunku albuminy do kreatyniny w moczu po 96 tygodniach leczenia) w porównaniu z E/C/F/TDF. W ciągu 144 tygodni leczenia żaden pacjent nie przerwał leczenia E/C/F/TAF z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek w porównaniu do 12 pacjentów, którzy przerwali leczenie E/C/F/TDF ( $p < 0,001$ ).

Podczas innego badania z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych, leczenie przez 48 tygodni emtrycytabiną i alafenamidem tenofowiru w skojarzeniu z darunawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki wiązało się z mniejszym wpływem na parametry bezpieczeństwa nerek w porównaniu z darunawirem i kobicystatem podawanych z emtrycytabiną/fumaranem dizoproksylu tenofowiru (patrz również punkt 4.4).

W badaniu z udziałem dorosłych pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa wyniki pomiarów białkomoczu kanalikowego były podobne u pacjentów, u których zmieniono schemat leczenia na produkt Descovy w porównaniu do pacjentów, u których kontynuowano początkowy schemat leczenia abakawirem/lamiwudyną. W 48. tygodniu mediana zmiany procentowej stosunku białka wiążącego retinol w moczu do kreatyniny wynosiła 4% w grupie pacjentów otrzymujących produkt Descovy i 16% w grupie pacjentów, u których kontynuowano schemat leczenia zawierający abakawir/lamiwudynę; natomiast stosunek beta-2 mikroglobuliny w moczu do kreatyniny wynosił 4% w porównaniu do 5%.

#### Dzieci i młodzież

W badaniu GS-US-292-0106 oceniano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru w badaniu otwartym, w którym 50 zakażonych HIV-1, dotychczas nieleczonych nastoletnich pacjentów otrzymywało emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru (10 mg) podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki. Średni wiek pacjentów wynosił 15 lat (zakres: 12-17), spośród których 56% było płci żeńskiej, 12% było rasy azjatyckiej, a 88% było rasy czarnej. Na początku badania, mediana miana RNA HIV-1 w osoczu wynosiła 4,7 log<sub>10</sub> kopii/ml, mediana liczby komórek CD4<sup>+</sup> wynosiła 456 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: 95-1 110), a mediana CD4<sup>+</sup>% wynosiła 23% (zakres: 7-45%). Ogólnie u 22% początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło  $> 100\,000$  kopii/ml. W 48. tygodniu, 92% (46/50) osiągnęło miano RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml, podobnie do odsetka odpowiedzi w badaniach z udziałem dotychczas nieleczonych dorosłych zakażonych HIV-1. Średnie zwiększenie liczby komórek CD4<sup>+</sup> w 48. tygodniu w stosunku do wartości początkowych wynosiło 224 komórek/mm<sup>3</sup>. Do 48. tygodnia nie wykryto pojawiającej się oporności na E/C/F/TAF.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Descovy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia HIV-1 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym, emtrycytabina wchłania się szybko i w dużym stopniu, przy czym maksymalne stężenia w osoczu występują po 1 do 2 godzin po podaniu. Po wielokrotnym podaniu doustnym emtrycytabiny 20 osobom zakażonym HIV-1, (średnie  $\pm$  SD) wartości maksymalnego stężenia emtrycytabiny w osoczu ( $C_{\max}$ ) w stanie stacjonarnym wynosiły  $1,8 \pm 0,7$   $\mu\text{g/ml}$ , a powierzchnia pod krzywą stężenia w osoczu w zależności od czasu przez 24-godzinny odstęp między dawkami (AUC) wynosiła  $10,0 \pm 3,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym w osoczu po 24 godzinach po podaniu dawki było równe lub większe niż średnia wartość IC90 *in vitro* aktywności przeciw HIV-1.

Ekspozycja ogólnoustrojowa na emtrycytabinę nie ulegała zmianie, gdy emtrycytabinę podawano z pożywieniem.

Po podaniu pożywienia osobom zdrowym zaobserwowano maksymalne stężenia w osoczu dla alafenamidu tenofowiru około 1 godzinę po podaniu jako F/TAF (25 mg) lub E/C/F/TAF (10 mg). Średnie wartości  $C_{\max}$  i  $\text{AUC}_{\text{last}}$  (wartość średnia  $\pm$  SD) po spożyciu pożywienia i po pojedynczej dawce 25 mg alafenamidu tenofowiru podanego w produkcie Descovy wynosiły odpowiednio  $0,21 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$  i  $0,25 \pm 0,11$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Średnie wartości  $C_{\max}$  i  $\text{AUC}_{\text{last}}$  po pojedynczej dawce 10 mg alafenamidu tenofowiru podanego w schemacie E/C/F/TAF wynosiły odpowiednio  $0,21 \pm 0,10$   $\mu\text{g/ml}$  i  $0,25 \pm 0,08$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

W porównaniu z warunkami na czczo, podawanie alafenamidu tenofowiru z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (~800 kcal, 50% tłuszczu) powodowało zmniejszenie  $C_{\max}$  (15-37%) i zwiększenie  $\text{AUC}_{\text{last}}$  (17-77%) alafenamidu tenofowiru.

### Dystrybucja

W warunkach *in vitro* stopień wiązania emtrycytabiny z białkami osocza ludzkiego wynosił  $< 4\%$  i był niezależny od stężenia w zakresie 0,02-200  $\mu\text{g/ml}$ . Przy maksymalnym stężeniu w osoczu stosunek stężenia leku w osoczu do stężenia we krwi wynosił średnio  $\sim 1,0$ , a stosunek stężenia leku w nasieniu do stężenia w osoczu wynosił średnio  $\sim 4,0$ .

W warunkach *in vitro* stopień wiązania tenofowiru z białkami osocza ludzkiego wynosi  $< 0,7\%$  i jest niezależny od stężenia w zakresie 0,01-25  $\mu\text{g/ml}$ . W warunkach *ex vivo* stopień wiązania się alafenamidu tenofowiru z białkami osocza ludzkiego w próbkach zebranych podczas badań klinicznych wynosił około 80%.

### Metabolizm

Badania *in vitro* wskazują, że emtrycytabina nie jest inhibitorem enzymów CYP u człowieka. Po podaniu emtrycytabiny znakowanej  $^{14}\text{C}$ , odzyskano pełną dawkę emtrycytabiny w moczu (~86%) i kale (~14%). 13% dawki odzyskano w moczu w postaci trzech domniemyanych metabolitów. Biotransformacja emtrycytabiny obejmuje utlenianie reszty tiolowej do diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (~9% dawki) oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym prowadzące do powstania 2'-O-glukuronidu (~4% dawki). Nie rozpoznano innych metabolitów.

Metabolizm jest główną drogą eliminacji alafenamidu tenofowiru u człowieka, co stanowi  $> 80\%$  dawki doustnej. Badania *in vitro* wykazały, że alafenamid tenofowiru jest metabolizowany do tenofowiru (główny metabolit) przez katepsynę A w komórkach PBMC (w tym limfocytach i innych komórkach docelowych HIV) i w makrofagach oraz przez esterazę karboksylową-1 w hepatocytach. W warunkach *in vivo*, alafenamid tenofowiru jest hydrolizowany w komórkach, w wyniku tego powstaje tenofowir (główny metabolit), który ulega fosforylacji do aktywnego metabolitu difosforanu tenofowiru. W badaniach klinicznych z udziałem ludzi, dawka doustna 10 mg alafenamidu tenofowiru (podawana z emtrycytabiną oraz elwitegrawirem i kobicystatem) prowadziła do stężenia difosforanu

tenofowiru > 4-krotnie większego w komórkach PBMC i > 90% mniejszego stężenia tenofowiru w osoczu w porównaniu z dawką doustną 245 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu) (podawaną z emtrycytabiną oraz elwitegrawirem i kobicystatem).

W warunkach *in vitro* alafenamid tenofowiru nie jest metabolizowany przez CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6. Alafenamid tenofowiru jest minimalnie metabolizowany przez CYP3A4. Równoczesne podawanie z efawirenzem, będącym próbnym umiarkowanym induktorem CYP3A, nie miało istotnego wpływu na ekspozycję na alafenamid tenofowiru. Po podaniu alafenamidu tenofowiru, radioaktywność  $^{14}\text{C}$  w osoczu wykazała zależny od czasu profil z alafenamidem tenofowiru jako najliczniejszą substancją w pierwszych kilku godzinach i kwasem moczowym w pozostałym okresie.

### Eliminacja

Emtrycytabina jest wydalana głównie przez nerki z całkowitym odzyskiem dawki wydalonej z moczem (około 86%) oraz kałem (około 14%). Trzyście procent dawki emtrycytabiny zostało odzyskane w moczu w postaci trzech metabolitów. Ogólnoustrojowy klirens emtrycytabiny wynosił średnio 307 ml/min. Po podaniu doustnym okres półtrwania eliminacji emtrycytabiny wynosi około 10 godzin.

Wydalanie przez nerki niezmienionego alafenamidu tenofowiru ma drugorzędne znaczenie, przy czym < 1% dawki wydala się z moczem. Alafenamid tenofowiru jest wydany głównie w następstwie metabolizmu do tenofowiru. Mediana okresu półtrwania w osoczu wynosi w przypadku alafenamidu tenofowiru 0,51 godziny, a w przypadku tenofowiru 32,37 godziny. Tenofowir jest wydany przez nerki zarówno w drodze przesączania kłębuszkowego, jak również aktywnego wydzielania kanalikowego.

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Wiek, płeć i pochodzenie etniczne*

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce emtrycytabiny lub alafenamidu tenofowiru ze względu na wiek, płeć lub pochodzenie etniczne.

### Dzieci i młodzież

Ekspozycje na emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru (podawane z elwitegrawirem i kobicystatem) osiągnięte u 24 dzieci i młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat otrzymujących emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru podawane z elwitegrawirem i kobicystatem w badaniu GS-US-292-0106 były podobne do ekspozycji osiągniętych u dotychczas nieleczonych dorosłych (tabela 7).

**Tabela 7: Farmakokinetyka emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru u młodzieży i dorosłych dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo**

|                                              | Młodzież                  |                  |                  | Dorośli            |                  |                  |
|----------------------------------------------|---------------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|
|                                              | FTC <sup>a</sup>          | TAF <sup>b</sup> | TFV <sup>b</sup> | FTC <sup>a</sup>   | TAF <sup>c</sup> | TFV <sup>c</sup> |
| <b>AUC<sub>tau</sub></b><br><b>(ng•h/ml)</b> | 14 424,4<br>(23,9)        | 242,8<br>(57,8)  | 275,8<br>(18,4)  | 11 714,1<br>(16,6) | 206,4<br>(71,8)  | 292,6<br>(27,4)  |
| <b>C<sub>max</sub></b><br><b>(ng/ml)</b>     | 2 265,0<br>(22,5)         | 121,7<br>(46,2)  | 14,6 (20,0)      | 2 056,3<br>(20,2)  | 162,2<br>(51,1)  | 15,2<br>(26,1)   |
| <b>C<sub>tau</sub></b><br><b>(ng/ml)</b>     | 102,4 (38,9) <sup>b</sup> | nd.              | 10,0 (19,6)      | 95,2 (46,7)        | nd.              | 10,6<br>(28,5)   |

E/C/F/TAF = elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/fumaran alafenamidu tenofowiru

FTC = emtrycytabina; TAF = fumaran alafenamidu tenofowiru; TFV = tenofowir

nd. = nie dotyczy

Dane przedstawiono jako wartości średnie (%CV).

a n = 24 nastoletnich pacjentów (GS-US-292-0106); n = 19 dorosłych (GS-US-292-0102)

b n = 23 nastoletnich pacjentów (GS-US-292-0106, analiza farmakokinetyki populacji)

c n = 539 (TAF) lub 841 (TFV) dorosłych (GS-US-292-0111 i GS-US-292-0104, analiza farmakokinetyki populacji)

### *Niewydolność nerek*

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce alafenamidu tenofowiru lub tenofowiru pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z ciężką niewydolnością nerek (oszacowany CrCl  $\geq 15$  ml/min i  $< 30$  ml/min) w badaniu fazy I alafenamidu tenofowiru. W oddzielnym badaniu fazy I samej emtrycytabiny, średnia ekspozycja ogólnoustrojowa na emtrycytabinę była większa u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (oszacowany CrCl  $< 30$  ml/min) ( $33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) niż u osób z prawidłową czynnością nerek ( $11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (oszacowany CrCl  $\geq 15$  ml/min i  $< 30$  ml/min).

Ekspozycje na emtrycytabinę i tenofowir u 12 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl  $< 15$  ml/min), przewlekle leczonych hemodializą, którzy otrzymywali emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki (E/C/F/TAF) w badaniu GS-US-292-1825, były znacznie większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce alafenamidu tenofowiru u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekle hemodializowanych, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Nie zidentyfikowano nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekle leczonych hemodializą, przyjmujących emtrycytabinę i alafenamid tenofowiru w skojarzeniu z elwitegrawirem i kobicystatem w postaci jednej tabletki (patrz punkt 4.8).

Brak danych na temat farmakokinetyki emtrycytabiny lub alafenamidu tenofowiru u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl  $< 15$  ml/min), nieleczonych przewlekle hemodializą. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru u tych pacjentów.

### *Niewydolność wątroby*

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u osób z niewydolnością wątroby; jednakże emtrycytabina nie jest w znacznym stopniu metabolizowana przez enzymy wątrobowe, więc wpływ niewydolności wątroby powinien być ograniczony.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian farmakokinetyki alafenamidu tenofowiru ani jego metabolitu tenofowiru u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby całkowite stężenie alafenamidu tenofowiru i tenofowiru w osoczu jest mniejsze niż stężenie obserwowane u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Stężenie niezwiązanego (wolnego) alafenamidu tenofowiru w osoczu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby jest podobne do stężenia obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, po uwzględnieniu wartości skorygowanej o wiązanie z białkami osocza.

*Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) wirusem zapalenia wątroby typu C*  
Nie oceniono w pełni farmakokinetyki emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru u pacjentów równocześnie zakażonych HBV i (lub) HCV.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne dotyczące emtrycytabiny, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Emtrycytabina wykazała niewielką rakotwórczość u myszy i szczurów.

Badania niekliniczne z zastosowaniem alafenamidu tenofowiru u szczurów i psów wykazały, że kości i nerki są głównymi narządami docelowymi toksyczności. Toksyczne oddziaływanie na kości odnotowano jako zmniejszoną wartość BMD u szczurów i psów w przypadku co najmniej cztery razy większej ekspozycji na tenofowir niż oczekiwana po podaniu produktu Descovy. Występował minimalny nacieki histiocytów w oku psów w przypadku odpowiednio około 4- i 17-krotnie większej ekspozycji na alafenamid tenofowiru i tenofowir niż oczekiwana po podaniu produktu Descovy.

Alafenamid tenofowiru nie wykazywał działania mutagennego lub klastogennego w standardowych badaniach genotoksyczności.

Ponieważ ekspozycja na tenofowir u szczurów i myszy po podaniu alafenamidu tenofowiru jest mniejsza niż po podaniu fumaranu dizoproksylu tenofowiru, przeprowadzono badania rakotwórczości oraz badanie około- i poporodowe u szczurów tylko z zastosowaniem fumaranu dizoproksylu tenofowiru. Nie ujawniono szczególnego zagrożenia dla człowieka na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa. Badania toksycznego wpływu na rozrodczość, przeprowadzone na szczurach i królikach, nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciążę ani parametry płodu. Jednak fumaran dizoproksylu tenofowiru zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniu toksyczności około- i poporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroscarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

#### Otoczka

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek  
Makrogol 3350  
Talk  
Indygotyna, lak aluminiowy (E132)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), z polipropylenowym wieczkiem z gwintem ciągłym zabezpieczającym przed dostępem dzieci, wyłożona aktywowaną przez indukcję wyściółką z folii aluminiowej, zawierająca 30 tabletek powlekanych. Każda butelka zawiera żel krzemionkowy jako środek osuszający oraz watę poliestrową.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych i tekturowe pudełka zawierające 60 (2 butelki po 30) i 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2016  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 lutego 2021

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) ODPOWIEDZIALNY  
(ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) ODPOWIEDZIALNY (ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Descovy 200 mg/10 mg tabletki powlekane  
emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru odpowiadający 10 mg alafenamidu tenofowiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych

60 (2 butelki po 30) tabletek powlekanych

90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. **Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1099/001 30 tabletek powlekanych  
EU/1/16/1099/002 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych  
EU/1/16/1099/005 60 (2 butelki po 30) tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Descovy 200 mg/10 mg [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC {numer}  
SN {numer}  
NN {numer}

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Descovy 200 mg/25 mg tabletki powlekane  
emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru odpowiadający 25 mg alafenamidu tenofowiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych

60 (2 butelki po 30) tabletek powlekanych

90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. **Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1099/003 30 tabletek powlekanych  
EU/1/16/1099/004 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych  
EU/1/16/1099/006 60 (2 butelki po 30) tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Descovy 200 mg/25 mg [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC {numer}  
SN {numer}  
NN {numer}

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Descovy 200 mg/10 mg tabletki powlekane emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Descovy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Descovy
3. Jak przyjmować lek Descovy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Descovy
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Descovy i w jakim celu się go stosuje

Lek Descovy zawiera dwie substancje czynne:

- **emtrycytabinę**, lek przeciwretrowirusowy z grupy znanej jako nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI)
- **alafenamid tenofowiru**, lek przeciwretrowirusowy z grupy znanej jako nukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI)

Lek Descovy blokuje działanie enzymu odwrotnej transkryptazy, który jest niezbędny do namnażania się wirusa. Lek Descovy zmniejsza w ten sposób ilość HIV w organizmie pacjenta.

Lek Descovy w skojarzeniu z innymi lekami jest stosowany w **leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności 1 (HIV-1)** u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 35 kg.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Descovy

##### Kiedy nie przyjmować leku Descovy

- **Jeśli pacjent ma uczulenie na emtrycytabinę, alafenamid tenofowiru lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).**

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Podczas przyjmowania leku Descovy pacjent musi być pod opieką lekarza.

Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U osób przyjmujących lek Descovy wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem HIV.

**Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Descovy należy omówić to z lekarzem:**

- **jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub występowała choroba wątroby, w tym zapalenie wątroby.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, przyjmujący leki przeciwretrowirusowe, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. U pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B lekarz ustali najbardziej odpowiedni schemat leczenia.

**Jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B,** zaburzenia czynności wątroby mogą się nasilić po przerwaniu przyjmowania leku Descovy. Nie przerywać przyjmowania leku Descovy bez uprzedniej konsultacji z lekarzem: patrz punkt 3, *Nie przerywać przyjmowania leku Descovy.*

- lekarz może nie zdecydować się na zalecenie stosowania leku Descovy, jeśli wirus u danego pacjenta ma pewną mutację powodującą oporność, bowiem lek Descovy może nie być w stanie zmniejszyć ilości wirusa HIV w organizmie tak skutecznie.
- **jeśli pacjent ma chorobę nerek lub jeśli w badaniach wykryto zaburzenia czynności nerek.** Lekarz może zlecić badania krwi w celu monitorowania czynności nerek w momencie rozpoczęcia i w trakcie leczenia lekiem Descovy.

### **Podczas przyjmowania leku Descovy**

Po rozpoczęciu przyjmowania leku Descovy należy zwracać uwagę na:

- **objawy stanu zapalnego lub zakażenia**
- **ból stawów, sztywność lub schorzenia kości**

→ **W przypadku zaobserwowania takich objawów należy niezwłocznie powiadomić lekarza.** Aby uzyskać więcej informacji, patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane.*

U osób długotrwale przyjmujących lek Descovy mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek (patrz *Ostrzeżenia i środki ostrożności*).

### **Dzieci i młodzież**

**Leku nie należy podawać dzieciom w wieku 11 lat lub młodszym, lub ważącym mniej niż 35 kg.** Stosowanie leku Descovy u dzieci w wieku 11 lat lub młodszych nie było dotychczas badane.

### **Lek Descovy a inne leki**

**Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.** Lek Descovy może oddziaływać wzajemnie z innymi lekami. W rezultacie może zmienić się ilość leku Descovy lub innych leków we krwi. Może to spowodować, że leki nie będą działały prawidłowo lub może nasilić działania niepożądane. W niektórych przypadkach może być konieczne dostosowanie dawki przez lekarza lub sprawdzenie stężenia leków we krwi.

### **Leki stosowane w leczeniu zapalenia wątroby typu B:**

Nie należy przyjmować leku Descovy z lekami zawierającymi:

- **alafenamid tenofowiru**
- **dizoproksyl tenofowiru**
- **lamiwudynę**
- **dipiwoksył adefowiru**

→ **Należy poinformować lekarza,** jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków.

### Inne rodzaje leków:

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli pacjent przyjmuje:

- **antybiotyki**, stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy, zawierające:
  - ryfabutyne, ryfampicynę i ryfapentynę
- **leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu HIV:**
  - emtrycytabina i typranawir
- **leki przeciwdrgawkowe**, stosowane w leczeniu padaczki, takie jak:
  - karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital i fenytoina
- **leki ziołowe**, stosowane w leczeniu depresji i lęku, zawierające:
  - dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)

→ **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje wymienione lub jakiekolwiek inne leki.**  
Leczenia nie wolno przerywać bez skontaktowania się z lekarzem.

### Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, powinna o tym niezwłocznie powiadomić lekarza i zapytać o potencjalne korzyści i zagrożenia dla siebie i dziecka w związku z leczeniem przeciwwretrowirusowym.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Descovy w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

**Podczas przyjmowania leku Descovy nie należy karmić piersią**, ponieważ jedna z substancji czynnych tego leku przenika do mleka ludzkiego.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna **jak najszybciej skonsultować się z lekarzem**.

### Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Descovy może wywoływać zawroty głowy. Jeżeli podczas stosowania leku Descovy odczuwa się zawroty głowy, nie prowadzić pojazdów, nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

### Lek Descovy zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## 3. Jak przyjmować lek Descovy

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### Zalecana dawka to:

**Dorośli:** jedna tabletkę na dobę, przyjmowana z pożywieniem lub bez pożywienia.

**Młodzież w wieku 12 lat i starsza, o masie ciała co najmniej 35 kg:** jedna tabletkę na dobę, przyjmowana z pożywieniem lub bez pożywienia.

Zaleca się, aby nie żuć ani nie rozgryzać tabletki, ponieważ ma gorzki smak.

Jeśli pacjent ma trudności z połknięciem tabletki w całości, można ją podzielić na pół. Obie połowy należy przyjąć jedna po drugiej, aby przyjąć całą dawkę. Nie przechowywać podzielonej tabletki.

**Należy zawsze przyjmować dawkę zaleconą przez lekarza.** Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności leku oraz zmniejszenie ryzyka rozwoju oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku dopóki nie zaleci tego lekarz.

**Jeśli pacjent jest dializowany,** dobową dawkę leku Descovy powinien przyjąć po zakończeniu dializy.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Descovy**

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Descovy, może być większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

### **Pominięcie przyjęcia leku Descovy**

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Descovy.

Jeżeli pominięto dawkę leku Descovy:

- **W przypadku przypomnienia sobie w ciągu 18 godzin** od normalnej pory przyjmowania leku Descovy, należy jak najszybciej przyjąć tabletkę. Następną dawkę przyjąć jak zwykle.
- **W przypadku przypomnienia sobie po 18 lub więcej godzinach** od normalnej pory przyjmowania leku Descovy nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

**Jeżeli przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Descovy wystąpią wymioty,** należy przyjąć kolejną tabletkę.

### **Nie przerywać przyjmowania leku Descovy**

**Nie przerywać przyjmowania leku Descovy bez konsultacji z lekarzem.** Przerwanie przyjmowania leku Descovy może mieć poważny wpływ na to, jak będzie działać przyszłe leczenie. W przypadku przerwania przyjmowania leku Descovy z jakiegokolwiek przyczyny należy skonsultować się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania tabletek Descovy.

**Gdy zapasy leku Descovy wyczerpują się,** należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Jest to bardzo ważne, ponieważ ilość wirusa może zacząć się zwiększać, jeśli przerwie się stosowanie leku nawet na kilka dni. Choroba może stać się wtedy bardziej oporna na leczenie.

Jest bardzo ważne, **aby pacjenci równocześnie zakażeni HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B** nie przerywali przyjmowania leku Descovy bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. Przez kilka miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badań krwi. U niektórych pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby przerwanie przyjmowania leku może prowadzić do zaostrzenia wirusowego zapalenia wątroby, co może zagrażać życiu.

→ **Należy natychmiast powiadomić lekarza** o wszelkich nowych lub nietypowych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj łączą się z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

##### **Możliwe ciężkie działania niepożądane: natychmiast powiadomić lekarza**

- **Objawy stanu zapalnego lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których występowały zakażenia oportunistyczne w przeszłości (zakażenia występujące u osób z osłabionym układem odpornościowym), oznaki i objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszymi zakażeniami mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciwretrowirusowego. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi odpornościowej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów.
- Po rozpoczęciu przyjmowania leków w terapii zakażenia HIV mogą również wystąpić **zaburzenia autoimmunologiczne** (układ odpornościowy atakuje zdrowe tkanki organizmu). Mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Należy zwracać uwagę na wszelkie objawy zakażenia lub inne objawy, takie jak:
  - osłabienie mięśni,
  - osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia,
  - kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość.

→ W razie zauważenia wyżej opisanych działań niepożądanych należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

##### **Bardzo częste działania niepożądane**

*(mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)*

- nudności

##### **Częste działania niepożądane**

*(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)*

- niezwykle sny
- ból głowy
- zawroty głowy
- biegunka
- wymioty
- ból brzucha
- wiatry (wzdęcia)
- wysypka
- zmęczenie

##### **Niezbyst częste działania niepożądane**

*(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)*

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (*niedokrwistość*)
- problemy z trawieniem prowadzące do złego samopoczucia po posiłkach (*niestrawność*)
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła (*obrzęk naczynioruchowy*)
- swędzenie (*świąd*)
- pokrzywka
- ból stawów

→ Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych, należy skonsultować się z lekarzem.

##### **Inne objawy, które mogą wystąpić w czasie leczenia HIV**

Częstość występowania następujących działań niepożądanych jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- **Choroby kości.** U niektórych pacjentów przyjmujących skojarzone leki przeciwretrowirusowe, takie jak lek Descovy, może rozwinąć się choroba kości nazywana *martwicą kości* (obumieranie tkanki kostnej spowodowane brakiem dopływu krwi do kości). Przyjmowanie tego rodzaju leku przez długi czas, przyjmowanie kortykosteroidów, picie alkoholu, bardzo osłabiony układ odpornościowy i nadwaga to niektóre z wielu czynników ryzyka rozwoju tej choroby. Objawy martwicy kości to:
  - sztywność stawów
  - ból stawów (zwłaszcza biodra, kolana lub barku)
  - trudności z poruszaniem

→ W przypadku zaobserwowania takich objawów należy skonsultować się z lekarzem.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków przeciw HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Descovy**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Descovy**

**Substancjami czynnymi leku są** emtrycytabina i alafenamid tenofowiru. Każda tabletki powlekana leku Descovy zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 10 mg alafenamidu tenofowiru.

### **Pozostałe składniki to:**

#### *Rdzeń tabletki:*

Celuloza mikrokrystaliczna, kroscarmeloza sodowa, magnezu stearynian.

#### *Otoczka:*

Alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, makrogol 3350, talk, żelaza tlenek czarny (E172).

## **Jak wygląda lek Descovy i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane Descovy mają postać szarych tabletek w kształcie prostokąta z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GSI”, a na drugiej stronie tabletki liczbą „210”.

Lek Descovy dostępny jest w butelkach zawierających 30 tabletek (z osuszającym żelem krzemionkowym, który musi być przechowywany w butelce w celu ochrony tabletek). Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych i tekturowe pudełka zawierające 60 (2 butelki po 30) i 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny:**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

### **Wytwórca:**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:.**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Descovy 200 mg/25 mg tabletki powlekane emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Descovy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Descovy
3. Jak przyjmować lek Descovy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Descovy
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Descovy i w jakim celu się go stosuje

Lek Descovy zawiera dwie substancje czynne:

- **emtrycytabinę**, lek przeciwretrowirusowy z grupy znanej jako nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI)
- **alafenamid tenofowiru**, lek przeciwretrowirusowy z grupy znanej jako nukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI)

Lek Descovy blokuje działanie enzymu odwrotnej transkryptazy, który jest niezbędny do namnażania się wirusa. Lek Descovy zmniejsza w ten sposób ilość HIV w organizmie pacjenta.

Lek Descovy w skojarzeniu z innymi lekami jest stosowany w **leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności 1 (HIV-1)** u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 35 kg.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Descovy

##### Kiedy nie przyjmować leku Descovy

- **Jeśli pacjent ma uczulenie na emtrycytabinę, alafenamid tenofowiru lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).**

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Podczas przyjmowania leku Descovy pacjent musi być pod opieką lekarza.

Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U osób przyjmujących lek Descovy wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem HIV.

**Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Descovy należy omówić to z lekarzem:**

- **jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub występowała choroba wątroby, w tym zapalenie wątroby.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, przyjmujący leki przeciwretrowirusowe, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. U pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B lekarz ustali najbardziej odpowiedni schemat leczenia.

**Jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B,** zaburzenia czynności wątroby mogą się nasilić po przerwaniu przyjmowania leku Descovy. Nie przerywać przyjmowania leku Descovy bez uprzedniej konsultacji z lekarzem: patrz punkt 3, *Nie przerywać przyjmowania leku Descovy.*

- lekarz może nie zdecydować się na zalecenie stosowania leku Descovy, jeśli wirus u danego pacjenta ma pewną mutację powodującą oporność, bowiem lek Descovy może nie być w stanie zmniejszyć ilości wirusa HIV w organizmie tak skutecznie.
- **jeśli pacjent ma chorobę nerek lub jeśli w badaniach wykryto zaburzenia czynności nerek.** Lekarz może zlecić badania krwi w celu monitorowania czynności nerek w momencie rozpoczęcia i w trakcie leczenia lekiem Descovy.

### **Podczas przyjmowania leku Descovy**

Po rozpoczęciu przyjmowania leku Descovy należy zwracać uwagę na:

- **objawy stanu zapalnego lub zakażenia**
- **ból stawów, sztywność lub schorzenia kości**

→ **W przypadku zaobserwowania takich objawów należy niezwłocznie powiadomić lekarza.** Aby uzyskać więcej informacji, patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane.*

U osób długotrwale przyjmujących lek Descovy mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek (patrz *Ostrzeżenia i środki ostrożności*).

### **Dzieci i młodzież**

**Leku nie należy podawać dzieciom w wieku 11 lat lub młodszym, lub ważącym mniej niż 35 kg.** Stosowanie leku Descovy u dzieci w wieku 11 lat lub młodszych nie było dotychczas badane.

### **Lek Descovy a inne leki**

**Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.** Lek Descovy może oddziaływać wzajemnie z innymi lekami. W rezultacie może zmienić się ilość leku Descovy lub innych leków we krwi. Może to spowodować, że leki nie będą działały prawidłowo lub może nasilić działania niepożądane. W niektórych przypadkach może być konieczne dostosowanie dawki przez lekarza lub sprawdzenie stężenia leków we krwi.

### **Leki stosowane w leczeniu zapalenia wątroby typu B:**

Nie należy przyjmować leku Descovy z lekami zawierającymi:

- **alafenamid tenofowiru**
- **dizoproksyl tenofowiru**
- **lamiwudynę**
- **dipiwoksył adefowiru**

→ **Należy poinformować lekarza,** jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków.

### Inne rodzaje leków:

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli pacjent przyjmuje:

- **antybiotyki**, stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy, zawierające:
  - ryfabutyne, ryfampicynę i ryfapentynę
- **leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu HIV:**
  - emtrycytabina i typranawir
- **leki przeciwdrgawkowe**, stosowane w leczeniu padaczki, takie jak:
  - karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital i fenytoina
- **leki ziołowe**, stosowane w leczeniu depresji i lęku, zawierające:
  - dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)

→ **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje wymienione lub jakiekolwiek inne leki.**  
Leczenia nie wolno przerywać bez skontaktowania się z lekarzem.

### Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, powinna o tym niezwłocznie powiadomić lekarza i zapytać o potencjalne korzyści i zagrożenia dla siebie i dziecka w związku z leczeniem przeciwwretrowirusowym.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Descovy w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

**Podczas przyjmowania leku Descovy nie należy karmić piersią**, ponieważ jedna z substancji czynnych tego leku przenika do mleka ludzkiego.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna **jak najszybciej skonsultować się z lekarzem**.

### Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Descovy może wywoływać zawroty głowy. Jeżeli podczas stosowania leku Descovy odczuwa się zawroty głowy, nie prowadzić pojazdów, nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

### Lek Descovy zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## 3. Jak przyjmować lek Descovy

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### Zalecana dawka to:

**Dorośli:** jedna tabletkę na dobę, przyjmowana z pożywieniem lub bez pożywienia.

**Młodzież w wieku 12 lat i starsza, o masie ciała co najmniej 35 kg:** jedna tabletkę na dobę, przyjmowana z pożywieniem lub bez pożywienia.

Zaleca się, aby nie żuć ani nie rozgryzać tabletki, ponieważ ma gorzki smak.

Jeśli pacjent ma trudności z połknięciem tabletki w całości, można ją podzielić na pół. Obie połowy należy przyjąć jedna po drugiej, aby przyjąć całą dawkę. Nie przechowywać podzielonej tabletki.

**Należy zawsze przyjmować dawkę zaleconą przez lekarza.** Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności leku oraz zmniejszenie ryzyka rozwoju oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku dopóki nie zaleci tego lekarz.

**Jeśli pacjent jest dializowany,** dobową dawkę leku Descovy należy przyjąć po zakończeniu dializy.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Descovy**

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Descovy, może być większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

### **Pominięcie przyjęcia leku Descovy**

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Descovy.

Jeżeli pominięto dawkę leku Descovy:

- **W przypadku przypomnienia sobie w ciągu 18 godzin** od normalnej pory przyjmowania leku Descovy, należy jak najszybciej przyjąć tabletkę. Następną dawkę przyjąć jak zwykle.
- **W przypadku przypomnienia sobie po 18 lub więcej godzinach** od normalnej pory przyjmowania leku Descovy nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

**Jeżeli przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Descovy wystąpią wymioty,** należy przyjąć kolejną tabletkę.

### **Nie przerywać przyjmowania leku Descovy**

**Nie przerywać przyjmowania leku Descovy bez konsultacji z lekarzem.** Przerwanie przyjmowania leku Descovy może mieć poważny wpływ na to, jak będzie działać przyszłe leczenie. W przypadku przerwania przyjmowania leku Descovy z jakiegokolwiek przyczyny należy skonsultować się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania tabletek Descovy.

**Gdy zapasy leku Descovy wyczerpują się,** należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Jest to bardzo ważne, ponieważ ilość wirusa może zacząć się zwiększać, jeśli przerwie się stosowanie leku nawet na kilka dni. Choroba może stać się wtedy bardziej oporna na leczenie.

Jest bardzo ważne, **aby pacjenci równocześnie zakażeni HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B** nie przerywali przyjmowania leku Descovy bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. Przez kilka miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badań krwi. U niektórych pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby przerwanie przyjmowania leku może prowadzić do zaostrzenia wirusowego zapalenia wątroby, co może zagrażać życiu.

→ **Należy natychmiast powiadomić lekarza** o wszelkich nowych lub nietypowych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj łączą się z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

##### **Możliwe ciężkie działania niepożądane: natychmiast powiadomić lekarza**

- **Objawy stanu zapalnego lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których występowały zakażenia oportunistyczne w przeszłości (zakażenia występujące u osób z osłabionym układem odpornościowym), oznaki i objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszymi zakażeniami mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciwretrowirusowego. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi odpornościowej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów.
- Po rozpoczęciu przyjmowania leków w terapii zakażenia HIV mogą również wystąpić **zaburzenia autoimmunologiczne** (układ odpornościowy atakuje zdrowe tkanki organizmu). Mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Należy zwracać uwagę na wszelkie objawy zakażenia lub inne objawy, takie jak:
  - osłabienie mięśni,
  - osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia,
  - kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość.

→ W razie zauważenia wyżej opisanych działań niepożądanych należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

##### **Bardzo częste działania niepożądane**

*(mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)*

- nudności

##### **Częste działania niepożądane**

*(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)*

- niezwykle sny
- ból głowy
- zawroty głowy
- biegunka
- wymioty
- ból brzucha
- wiatry (wzdęcia)
- wysypka
- zmęczenie

##### **Niezbyt częste działania niepożądane**

*(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)*

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (*niedokrwistość*)
- problemy z trawieniem prowadzące do złego samopoczucia po posiłkach (*niestrawność*)
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła (*obrzęk naczynioruchowy*)
- swędzenie (*świąd*)
- pokrzywka
- ból stawów

→ Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych, należy skonsultować się z lekarzem.

##### **Inne objawy, które mogą wystąpić w czasie leczenia HIV**

Częstość występowania następujących działań niepożądanych jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- **Choroby kości.** U niektórych pacjentów przyjmujących skojarzone leki przeciwretrowirusowe, takie jak lek Descovy, może rozwinąć się choroba kości nazywana *martwicą kości* (obumieranie tkanki kostnej spowodowane brakiem dopływu krwi do kości). Przyjmowanie tego rodzaju leku przez długi czas, przyjmowanie kortykosteroidów, picie alkoholu, bardzo osłabiony układ odpornościowy i nadwaga to niektóre z wielu czynników ryzyka rozwoju tej choroby. Objawy martwicy kości to:
    - sztywność stawów
    - ból stawów (zwłaszcza biodra, kolana lub barku)
    - trudności z poruszaniem
- W przypadku zaobserwowania takich objawów należy skonsultować się z lekarzem.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków przeciw HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Descovy**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Descovy**

**Substancjami czynnymi leku są** emtrycytabina i alafenamid tenofowiru. Każda tabletka powlekana leku Descovy zawiera 200 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 25 mg alafenamidu tenofowiru.

### **Pozostałe składniki to:**

#### *Rdzeń tabletki:*

Celuloza mikrokrystaliczna, kroscarmeloza sodowa, magnezu stearynian.

#### *Otoczka:*

Alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, makrogol 3350, talk, indygotyna, lak aluminiowy (E132).

## **Jak wygląda lek Descovy i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane Descovy mają postać niebieskich tabletek w kształcie prostokąta z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GSI”, a na drugiej stronie tabletki liczbą „225”.

Lek Descovy dostępny jest w butelkach zawierających 30 tabletek (z osuszającym żelem krzemionkowym, który musi być przechowywany w butelce w celu ochrony tabletek). Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych i tekturowe pudełka zawierające 60 (2 butelki po 30) i 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny:**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

### **Wytwórca:**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:.**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.