

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Descovy 200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg emtricitabine και tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 10 mg tenofovir alafenamide.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, γκρι χρώματος και ορθογώνιου σχήματος, διαστάσεων 12,5 mm x 6,4 mm που φέρει χαραγμένη την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και την ένδειξη «210» στην άλλη πλευρά του δισκίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Descovy ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 35 kg) που έχουν προσβληθεί από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναλαμβάνει γιατρός με εμπειρία στο χειρισμό λοιμώξεων από τον ιό HIV.

Δοσολογία

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω, βάρους τουλάχιστον 35 kg

Το Descovy πρέπει να χορηγείται όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δόση του Descovy σύμφωνα με τον τρίτο παράγοντα στη θεραπευτική αγωγή κατά του HIV

Δόση του Descovy	Τρίτος παράγοντας στη θεραπευτική αγωγή κατά του HIV (βλ. παράγραφο 4.5)
Descovy 200/10 mg μία φορά την ημέρα	Atazanavir με ritonavir ή cobicistat Darunavir με ritonavir ή cobicistat ¹ Lopinavir με ritonavir
Descovy 200/25 mg μία φορά την ημέρα	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, νεβιραπίνη, ριλπιβιρίνη, raltegravir

¹ Το Descovy 200/10 mg σε συνδυασμό με darunavir 800 mg και cobicistat 150 mg, χορηγούμενο ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης, μελετήθηκε σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, βλ. παράγραφο 5.1.

Εάν ο ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Descovy εντός 18 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Descovy όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Descovy για περισσότερο από 18 ώρες, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό εντός 1 ώρας από τη λήψη του Descovy, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Descovy σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Descovy σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας τουλάχιστον 12 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 35 kg) με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) ≥ 30 ml/min.

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη αγωγής με Descovy σε ασθενείς με εκτιμώμενη CrCl < 30 ml/min καθώς υπάρχουν διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Descovy σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Το Descovy θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με εκτιμώμενη CrCl η οποία μειώνεται κάτω από 30 ml/min κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Descovy σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Descovy σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή βάρους < 35 kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Descovy πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος, μία φορά ημερησίως μαζί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο δεν πρέπει να μασάται, να θρυμματίζεται ή να διαχωρίζεται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με τη σεξουαλική επαφή, δε μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας B ή C

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Descovy σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV-1 και τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) δεν έχουν τεκμηριωθεί. Το tenofovir alafenamide είναι

δραστικό κατά του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), αλλά η κλινική αποτελεσματικότητά του κατά του ιού βρίσκεται υπό διερεύνηση και δεν έχει ακόμα πλήρως τεκμηριωθεί.

Η διακοπή της αγωγής με Descovy σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και HBV μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές, οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV που διακόπτουν το Descovy, πρέπει να παρακολουθούνται στενά με κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο για τουλάχιστον αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής.

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Descovy σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας και πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ηπατικής νόσου στην κατηγορία αυτή των ασθενών, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή ή η οριστική παύση της αγωγής.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά στην αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανοσίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* ή/και μετά τη γέννηση σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα· οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα περιλαμβάνουν αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες ή/και εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε

Pneumocystis jirovecii. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves) έχει επίσης αναφερθεί ότι εμφανίστηκαν στα πλαίσια της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος μέχρι την εμφάνιση είναι περισσότερο κυμαινόμενος και αυτά τα συμβάντα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ασθενείς με HIV-1 που περιέχει μεταλλάξεις

Το Descovy πρέπει να αποφεύγεται σε προθεραπευμένους με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς, με HIV-1 που περιέχει την K65R μετάλλαξη (βλ. παράγραφο 5.1).

Θεραπεία τριπλών νουκλεοσιδίων

Υπάρχουν αναφορές για υψηλό ποσοστό ιολογικής αποτυχίας και εμφάνιση αντοχής σε πρώιμο στάδιο όταν το tenofovir disoproxil συνδυάστηκε με λαμβουδίνη και abacavir καθώς και με λαμβουδίνη και διδανασίνη ως αγωγή χορηγούμενη μία φορά την ημέρα. Ως εκ τούτου, τα ίδια προβλήματα ενδέχεται να παρατηρηθούν εάν το Descovy χορηγηθεί μαζί με ένα τρίτο νουκλεοσιδικό ανάλογο.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν Descovy ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να εξακολουθήσουν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της HIV λοίμωξης και, συνεπώς, πρέπει να παραμένουν υπό στενή ιατρική παρακολούθηση από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με νόσους σχετιζόμενες με τον ιό HIV.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV ή/και μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία αρθρώσεων ή δυσκολία στην κίνηση.

Νεφροτοξικότητα

Δυνητικός κίνδυνος νεφροτοξικότητας που προκύπτει από χρόνια έκθεση σε χαμηλά επίπεδα tenofovir λόγω της δοσολογίας με tenofovir alafenamide δε μπορεί να αποκλεισθεί (βλ. παράγραφο 5.3).

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η συγχορήγηση του Descovy δε συνιστάται με ορισμένα αντιεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη), αντιμυκοβακτηριακά (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη), μπωσηπρεβίρη, τελαπρεβίρη, St. John's wort (*Hypericum perforatum*) και αναστολείς πρωτεάσης (PIs) του HIV άλλους από atazanavir, lopinavir και darunavir (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Descovy δεν πρέπει να συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil, emtricitabine, λαμβουδίνη ή adefovir dipivoxil.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Το Descovy δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil, emtricitabine, λαμβιβουδίνη ή adefovir dipivoxil.

Emtricitabine

In vitro και κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων έχουν καταδείξει ότι το δυναμικό για μεσολαβούμενες από το CYP αλληλεπιδράσεις που περιλαμβάνουν την emtricitabine με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι χαμηλό. Η συγχωρήγηση της emtricitabine με φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται μέσω ενεργής σωληναριακής απέκκρισης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της emtricitabine, ή/και του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη νεφρική λειτουργία μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της emtricitabine.

Tenofovir alafenamide

Το tenofovir alafenamide μεταφέρεται από την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και την πρωτεΐνη αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP). Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη δραστηριότητα της P-gp και την BCRP μπορεί να οδηγήσουν σε μεταβολές στην απορρόφηση του tenofovir alafenamide. Φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δραστηριότητα της P-gp (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη) αναμένεται να μειώσουν την απορρόφηση του tenofovir alafenamide, με αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος του tenofovir alafenamide, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Descovy και ανάπτυξη αντοχής. Η συγχωρήγηση του Descovy με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την P-gp (π.χ. cobicistat, ritonavir, κυκλοσπορίνη) αναμένεται να αυξήσει την απορρόφηση και τη συγκέντρωση πλάσματος του tenofovir alafenamide. Δεν είναι γνωστό εάν η συγχωρήγηση του Descovy και αναστολέων της οξειδάσης της ξανθίνης (π.χ. febuxostat) θα αύξανε τη συστηματική έκθεση στο tenofovir.

Το tenofovir alafenamide δεν είναι αναστολέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6 *in vitro*. Δεν είναι αναστολέας του CYP3A4 *in vivo*. Το tenofovir alafenamide είναι ένα υπόστρωμα του OATP1B1 και OATP1B3 *in vitro*. Η κατανομή του tenofovir alafenamide στο σώμα μπορεί να επηρεαστεί από τη δραστηριότητα του OATP1B1 και OATP1B3.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Το tenofovir alafenamide δεν είναι αναστολέας της ανθρώπινης διφωσφορικής ουριδίνης γλυκουρονοσυλ μεταφοράς (UGT) 1A1 *in vitro*. Δεν είναι γνωστό εάν το tenofovir alafenamide είναι αναστολέας άλλων ενζύμων UGT. Η emtricitabine δεν ανέστειλε την αντίδραση γλυκουρονιδίωσης ενός μη ειδικού υποστρώματος της UGT *in vitro*.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών του Descovy και πιθανών συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 2 (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔»). Οι περιγραφόμενες αλληλεπιδράσεις βασίζονται σε μελέτες που διενεργήθηκαν με το Descovy ή τα συστατικά του Descovy ως μεμονωμένοι παράγοντες ή/και σε συνδυασμό ή αποτελούν ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων που μπορεί να εμφανιστούν με το Descovy.

Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεμονωμένων συστατικών του Descovy και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή ¹	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ²	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Descovy
ΑΝΤΙΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντιμυκητιασικά		
Κετοконаζόλη Ιτρακοναζόλη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy.</p> <p>Η συγχορήγηση κετοконаζόλης ή ιτρακοναζόλης, τα οποία είναι ισχυροί αναστολείς της P-gp, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα.</p>	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.
Φλουκοναζόλη Ισαβουκοναζόλη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy.</p> <p>Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης ή ισαβουκοναζόλης ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα.</p>	Η δόση του Descovy να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).
Αντιμυκοβακτηριακά		
Ριφαμπουτίνη Ριφαμπικίνη Ριφαπεντίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy.</p> <p>Η συγχορήγηση ριφαμπικίνης, ριφαμπουτίνης και ριφαπεντίνης, όλες από τις οποίες είναι επαγωγείς της P-gp, ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και την ανάπτυξη αντοχής.</p>	Η συγχορήγηση του Descovy και της ριφαμπουτίνης, ριφαμπικίνης ή ριφαπεντίνης δε συνιστάται.
Φαρμακευτικά προϊόντα κατά του ιού της ηπατίτιδας C		
Μποσεπρεβίρη Τελαπρεβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy.	Η συγχορήγηση με μποσεπρεβίρη ή τελαπρεβίρη έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει αρνητικά την ενδοκυτταρική ενεργοποίηση και την κλινική αντιική αποτελεσματικότητα του tenofovir alafenamide, συνεπώς η συγχορήγηση του Descovy και της μποσεπρεβίρης ή της τελαπρεβίρης δε συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή ¹	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ²	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Descovy
Ledipasvir (90 mg μία φορά την ημέρα)/ sofosbuvir (400 mg μία φορά την ημέρα), emtricitabine (200 mg μία φορά την ημέρα)/ tenofovir alafenamide (10 mg μία φορά την ημέρα) ³	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29%</p> <p>Μεταβολίτης του sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του ledipasvir ή του sofosbuvir. Η δόση του Descovy να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).
Ledipasvir (90 mg μία φορά την ημέρα)/ sofosbuvir (400 mg μία φορά την ημέρα), emtricitabine (200 mg μία φορά την ημέρα)/ tenofovir alafenamide (25 mg μία φορά την ημέρα) ⁴	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Μεταβολίτης του sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του ledipasvir ή του sofosbuvir. Η δόση του Descovy να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).
ANTIRETROΪΚΑ		
Αναστολείς πρωτεάσης του HIV		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (10 mg)	<p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή ¹	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ²	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Descovy
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (10 mg)	<p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (25 mg μία φορά την ημέρα) ⁵	<p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (10 mg μία φορά την ημέρα)	<p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 105% C_{max}: ↑ 142%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (10 mg μία φορά την ημέρα)	<p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 119%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.
Tirpanavir/ritonavir	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy.</p> <p>Το tirpanavir/ritonavir έχει ως αποτέλεσμα επαγωγή της P-gp. Η έκθεση στο tenofovir alafenamide αναμένεται να μειωθεί όταν το tirpanavir/ritonavir χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το Descovy.</p>	Η συγχορήγηση με το Descovy δε συνιστάται.
Άλλοι αναστολείς πρωτεάσης	Η επίδραση είναι άγνωστη.	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για να γίνουν δοσολογικές συστάσεις για τη συγχορήγηση με άλλους αναστολείς πρωτεάσης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή ¹	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ²	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Descovy
Άλλα αντιρετροϊκά κατά του HIV		
Dolutegravir (50 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (10 mg μία φορά την ημέρα) ³	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/25 mg μία φορά την ημέρα.
Ριλπιβιρίνη (25 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (25 mg μία φορά την ημέρα)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ριλπιβιρίνη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/25 mg μία φορά την ημέρα.
Efavirenz (600 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (40 mg μία φορά την ημέρα) ⁴	Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/25 mg μία φορά την ημέρα.
Maraviroc Νεβιραπίνη Raltegravir	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy. Η έκθεση στο tenofovir alafenamide δεν αναμένεται να επηρεαστεί από το maraviroc, τη νεβιραπίνη ή το raltegravir, ούτε αναμένεται να επηρεάσει τη μεταβολική οδό και την οδό απέκκρισης που σχετίζονται με το maraviroc, τη νεβιραπίνη ή το raltegravir.	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/25 mg μία φορά την ημέρα.
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Οξκαρβαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy. Η συγχορήγηση οξκαρβαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης ή φαινυτοΐνης, όλα από τα οποία είναι επαγωγείς της P-gp, ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και την ανάπτυξη αντοχής.	Η συγχορήγηση Descovy και οξκαρβαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης ή φαινυτοΐνης δε συνιστάται.
Καρβαμαζεπίνη (τιτλοποιημένη από 100 mg έως 300 mg δύο φορές την ημέρα), emtricitabine/tenofovir alafenamide (200 mg/25 mg μία φορά την ημέρα) ^{5,6}	Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% Η συγχορήγηση καρβαμαζεπίνης, ενός επαγωγέα της P-gp, μειώνει τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και την ανάπτυξη αντοχής.	Η συγχορήγηση Descovy και καρβαμαζεπίνης δε συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή ¹	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ²	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Descovy
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ		
Σερτραλίνη (50 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (10 mg μία φορά την ημέρα) ³	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Σερτραλίνη: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της σερτραλίνης. Η δόση του Descovy να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy. Η συγχορήγηση St. John's wort, ενός επαγωγέα της P-gp, ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και την ανάπτυξη αντοχής.	Η συγχορήγηση του Descovy με St. John's wort δε συνιστάται.
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy. Η συγχορήγηση της κυκλοσπορίνης, ενός ισχυρού αναστολέα της P-gp, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα.	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Νοργεστιμάτη (0,180/0,215/0,250 mg μία φορά την ημέρα), αιθινυλοιστραδιόλη (0,025 mg μία φορά την ημέρα), emtricitabine/tenofovir alafenamide (200/25 mg μία φορά την ημέρα) ⁵	Norgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Νοργεστρέλη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της νοργεστιμάτης/αιθινυλοιστραδιόλης. Η δόση του Descovy να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).
ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
Χορηγούμενη από του στόματος μιδαζολάμη (2,5 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (25 mg μία φορά την ημέρα)	Μιδαζολάμη: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της μιδαζολάμης. Η δόση του Descovy να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).
Χορηγούμενη ενδοφλεβίως μιδαζολάμη (μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (25 mg μία φορά την ημέρα)	Μιδαζολάμη: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Όταν παρέχονται δόσεις, είναι οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων.

² Όταν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων.

- ³ Μελέτη που διενεργήθηκε με το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide.
- ⁴ Μελέτη που διενεργήθηκε με το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης emtricitabine/ριλιπιβιρίνη/tenofovir alafenamide.
- ⁵ Μελέτη που διενεργήθηκε με το Descovy.
- ⁶ Το emtricitabine/tenofovir alafenamide ελήφθη μαζί με τροφή σε αυτήν τη μελέτη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες του Descovy ή των συστατικών του σε έγκυες γυναίκες. Δε διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης κύησης λιγότερες από 300) από τη χρήση tenofovir alafenamide σε έγκυες γυναίκες. Ωστόσο, ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περιπτώσεις έκβασης έκθεσης περισσότερες από 1.000) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενων με την emtricitabine.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα της emtricitabine στις παραμέτρους της γονιμότητας, την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Μελέτες του tenofovir alafenamide σε ζώα δεν έδειξαν στοιχεία τοξικότητας στις παραμέτρους της γονιμότητας, την κύηση ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Descovy πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το tenofovir alafenamide απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η emtricitabine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι το tenofovir απεκκρίνεται στο γάλα.

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση των emtricitabine και tenofovir στα νεογνίδια/βρέφη. Συνεπώς, το Descovy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, δε συνιστάται σε καμία περίπτωση οι γυναίκες που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV να θηλάζουν τα βρέφη τους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα από τη χρήση του Descovy στους ανθρώπους. Σε μελέτες σε ζώα δεν υπήρξαν επιδράσεις της emtricitabine και του tenofovir alafenamide στις παραμέτρους του ζευγαρώματος ή της γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται ότι κατά τη διάρκεια αγωγής με Descovy αναφέρθηκε ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στα δεδομένα ασφάλειας από όλες τις μελέτες Φάσης 2 και 3 στις οποίες 2.832 ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη έλαβαν φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν emtricitabine και tenofovir alafenamide. Σε κλινικές μελέτες 866 πρωτοθεραπευόμενων ενηλίκων ασθενών που έλαβαν emtricitabine και tenofovir alafenamide με elvitegravir και cobicistat ως το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine

200 mg/tenofovir alafenamide (ως fumarate) 10 mg (E/C/F/TAF) για 144 εβδομάδες, οι πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (7%), ναυτία (11%) και κεφαλαλγία (6%).

Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 3 παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$).

Πίνακας 3: Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών¹

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές:	αναιμία ²
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
Συχνές:	μη φυσιολογικά όνειρα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Συχνές:	κεφαλαλγία, ζάλη
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
Πολύ συχνές:	ναυτία
Συχνές:	διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός
Όχι συχνές:	δυσπεψία
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
Συχνές:	εξάνθημα
Όχι συχνές:	αγγειοοίδημα ^{2,3} , κνησμός
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
Όχι συχνές:	αρθραλγία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
Συχνές:	κόπωση

¹ Με την εξαίρεση του αγγειοοιδήματος και της αναιμίας (βλ. υποσημειώσεις 2 και 3), όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναγνωρίστηκαν από κλινικές μελέτες προϊόντων που περιέχουν F/TAF. Οι συχνότητες προέκυψαν από κλινικές μελέτες Φάσης 3 του E/C/F/TAF σε 866 πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες ασθενείς για 144 εβδομάδες θεραπείας (GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111).

² Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες προϊόντων που περιέχουν F/TAF αλλά αναγνωρίστηκε από κλινικές μελέτες ή την εμπειρία μετά την κυκλοφορία για την emtricitabine όταν χρησιμοποιείται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά.

³ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία για την emtricitabine, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ενήλικες ή σε κλινικές μελέτες του HIV με την emtricitabine σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η κατηγορία συχνότητας «όχι συχνές» εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκθεθεί στην emtricitabine σε αυτές τις κλινικές μελέτες (n = 1.563).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος μέχρι την εμφάνιση είναι περισσότερο κυμαινόμενος και αυτά τα συμβάντα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις λιπιδίων

Σε μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, αυξήσεις κατά την Εβδομάδα 144 παρατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες θεραπείας που περιείχαν tenofovir alafenamide fumarate και tenofovir disoproxil fumarate για τις παραμέτρους των λιπιδίων σε κατάσταση νηστείας ολική χοληστερόλη, άμεση

λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL-χοληστερόλη) και λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL-χοληστερόλη) και τριγλυκερίδια σε σχέση με την έναρξη θεραπείας. Η διάμεση αύξηση σε σχέση με την έναρξη για αυτές τις παραμέτρους ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα E/C/F/TAF σε σύγκριση με την ομάδα elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil (ως fumarate) 245 mg (E/C/F/TDF) κατά την Εβδομάδα 144 ($p < 0,001$ για τη διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας για ολική χοληστερόλη, άμεση LDL- και HDL-χοληστερόλη και τριγλυκερίδια σε κατάσταση νηστείας). Η διάμεση (Q1, Q3) μεταβολή στον λόγο ολικής χοληστερόλης προς HDL-χοληστερόλη κατά την Εβδομάδα 144 σε σχέση με την έναρξη ήταν 0,2 (-0,3, 0,7) στην ομάδα E/C/F/TAF και 0,1 (-0,4, 0,6) στην ομάδα E/C/F/TDF ($p = 0,006$ για τη διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας).

Σε μια μελέτη σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς που πραγματοποίησαν αλλαγή από emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate στο Descovy, διατηρώντας παράλληλα τον τρίτο αντιρετροϊκό παράγοντα (Μελέτη GS-US-311-1089), παρατηρήθηκαν αυξήσεις από την έναρξη θεραπείας στις παραμέτρους λιπιδίων σε κατάσταση νηστείας ολική χοληστερόλη, άμεση λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL-χοληστερόλη) και τριγλυκερίδια στο σκέλος Descovy σε σύγκριση με μια μικρή μεταβολή στο σκέλος emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ($p \leq 0,009$ για τη διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς τις μεταβολές από την έναρξη θεραπείας). Παρουσιάστηκε μικρή μεταβολή από την έναρξη θεραπείας στις διάμεσες τιμές νηστείας για τη HDL-χοληστερόλη και τη γλυκόζη ή στο λόγο ολικής χοληστερόλης προς HDL-χοληστερόλη σε κατάσταση νηστείας σε οποιοδήποτε σκέλος θεραπείας την Εβδομάδα 96. Καμία από τις μεταβολές δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική.

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια των emtricitabine και tenofovir alafenamide αξιολογήθηκε μέχρι 48 εβδομάδες σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης (GS-US-292-0106) στην οποία πρωτοθεραπευόμενοι παιδιατρικοί ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας 12 έως < 18 ετών έλαβαν emtricitabine και tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Το προφίλ ασφαλείας των emtricitabine και tenofovir alafenamide χορηγούμενων με elvitegravir και cobicistat στους 50 εφήβους ασθενείς ήταν παρόμοιο με εκείνο στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια των emtricitabine και tenofovir alafenamide αξιολογήθηκε μέχρι 96 εβδομάδες σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης (GS-US-292-0112) στην οποία 248 ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη οι οποίοι ήταν είτε πρωτοθεραπευόμενοι ($n = 6$) είτε ιολογικά κατεσταλμένοι ($n = 242$) με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης με τη μέθοδο Cockcroft-Gault [$eGFR_{CG}$]: 30-69 ml/min) έλαβαν emtricitabine και tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Το προφίλ ασφαλείας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια ήταν παρόμοιο με εκείνο σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.1).

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV

Η ασφάλεια των emtricitabine και tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης αξιολογήθηκε σε περίπου 70 ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HIV/HBV οι οποίοι παράλληλα λάμβαναν θεραπεία για HIV σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης (GS-US-292-1249). Με βάση αυτήν την περιορισμένη εμπειρία, το προφίλ ασφαλείας του Descovy σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HIV/HBV φαίνεται να είναι παρόμοιο με εκείνο σε ασθενείς με λοίμωξη μόνο από τον ιό HIV-1 (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με το Descovy αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών παραμέτρων καθώς και την παρατήρηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Η emtricitabine μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης, η οποία απομακρύνει περίπου το 30% της δόσης της emtricitabine κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας αιμοδιύλισης διάρκειας 3 ωρών εάν αυτή ξεκινήσει εντός 1,5 ώρας από τη χορήγηση της emtricitabine. Το tenofovir απομακρύνεται αποτελεσματικά μέσω αιμοδιύλισης με συντελεστή εκχύλισης περίπου 54%. Δεν είναι γνωστό εάν η emtricitabine ή το tenofovir μπορούν να απομακρυνθούν με περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικό για συστηματική χρήση, αντικά για τη θεραπεία των HIV λοιμώξεων, συνδυασμοί. Κωδικός ATC: J05AR17.

Μηχανισμός δράσης

Η emtricitabine είναι ένας νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI) και νουκλεοσιδικό ανάλογο της 2'-δεοξυκυτιδίνης. Η emtricitabine φωσφορυλιώνεται από τα κυτταρικά ένζυμα και σχηματίζει την τριφωσφορική emtricitabine. Η τριφωσφορική emtricitabine αναστέλλει την αντιγραφή του HIV μέσω της ενσωμάτωσης στο ιικό DNA από την ανάστροφη μεταγραφάση (RT) του HIV, οδηγώντας στον τερματισμό της αλύσου του DNA. Η emtricitabine εμφανίζει δραστηριότητα κατά των ιών HIV-1, HIV-2 και HBV.

Το tenofovir alafenamide είναι ένας νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI) και φωσφοροαμιδικό προφάρμακο του tenofovir (ανάλογο της μονοφωσφορικής 2'-δεοξαδενοσίνης). Το tenofovir alafenamide διαπερνά τα κύτταρα και λόγω της αυξημένης σταθερότητας στο πλάσμα και της ενδοκυτταρικής ενεργοποίησης μέσω υδρόλυσης από την καθεψίνη A, το tenofovir alafenamide είναι πιο αποτελεσματικό από το tenofovir disoproxil fumarate όσον αφορά στη συγκέντρωση του tenofovir στα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) ή κύτταρα-στόχους του HIV συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων και στα μακροφάγα. Το ενδοκυτταρικό tenofovir στη συνέχεια φωσφορυλιώνεται στον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη διφωσφορικό tenofovir. Το διφωσφορικό tenofovir αναστέλλει την αντιγραφή του HIV μέσω ενσωμάτωσης στο ιικό DNA από την RT του HIV, οδηγώντας στον τερματισμό της αλύσου του DNA.

Το tenofovir εμφανίζει δραστηριότητα κατά του ιού HIV-1, HIV-2 και του HBV.

Αντιική δράση *in vitro*

Τα emtricitabine και tenofovir alafenamide επέδειξαν συνεργιστική αντιική δράση στην κυτταρική καλλιέργεια. Δεν παρατηρήθηκε ανταγωνισμός με την emtricitabine ή το tenofovir alafenamide όταν συνδυάστηκαν με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Η αντιική δράση της emtricitabine έναντι εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, στην MAGI CCR5 κυτταρική σειρά και σε PBMCs. Οι τιμές 50% αποτελεσματικής συγκέντρωσης (EC_{50}) για την emtricitabine κυμαίνονταν από 0,0013 έως 0,64 μ M. Η emtricitabine επέδειξε αντιική δράση σε κυτταρική καλλιέργεια κατά των HIV-1 κλάδων A, B, C, D, E, F και G (οι τιμές EC_{50} κυμαίνονταν από 0,007 έως 0,075 μ M) και κατέδειξε ειδική για το στέλεχος δραστηριότητα έναντι του HIV-2 (οι τιμές EC_{50} κυμαίνονταν από 0,007 έως 1,5 μ M).

Η αντιική δράση του tenofovir alafenamide έναντι εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών HIV-1 υπότυπου B αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, PBMCs, πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα και CD4+-T λεμφοκύτταρα. Οι τιμές EC_{50} για το tenofovir alafenamide κυμαίνονταν από 2,0 έως 14,7 nM. Το tenofovir alafenamide επέδειξε αντιική δράση στην κυτταρική καλλιέργεια έναντι όλων των HIV-1 ομάδων (M, N και O), συμπεριλαμβανομένων των υποτύπων A, B, C, D, E, F και G (οι τιμές EC_{50} κυμαίνονταν από 0,10 έως 12,0 nM) και εμφάνισε ειδική για το στέλεχος δραστηριότητα έναντι του HIV-2 (οι τιμές EC_{50} κυμαίνονταν από 0,91 έως 2,63 nM).

Αντοχή

In vitro

Η μειωμένη ευαισθησία στην emtricitabine σχετίζεται με τις μεταλλάξεις M184V/I στην RT του HIV-1.

Τα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στο tenofovir alafenamide εκφράζουν μια K65R μετάλλαξη στην RT του HIV-1· επιπρόσθετα, μια K70E μετάλλαξη στην RT του HIV-1 παρατηρήθηκε παροδικά.

Σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση πρωτοθεραπευόμενων με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενών που έλαβαν emtricitabine και tenofovir alafenamide (10 mg) χορηγούμενα με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης στις μελέτες Φάσης 3 GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111, διεξήχθη γονοτυπικός έλεγχος σε απομονωθέντα από το πλάσμα στελέχη HIV-1 από όλους τους ασθενείς με HIV-1 RNA \geq 400 αντίγραφα/ml κατά την επιβεβαιωμένη ιολογική αποτυχία, κατά την εβδομάδα 144 ή κατά τη στιγμή της πρόωρης διακοπής του φαρμάκου της μελέτης. Μέχρι την εβδομάδα 144, η ανάπτυξη μίας ή περισσότερων πρωτογενών μεταλλάξεων σχετιζόμενων με την αντοχή στην emtricitabine, στο tenofovir alafenamide ή στο elvitegravir παρατηρήθηκε σε απομονωθέντα στελέχη HIV-1, των 12 εκ των 22 ασθενών με αξιολογήσιμα γονοτυπικά δεδομένα από ζευγαρωμένα κατά την έναρξη και κατά την αποτυχία της θεραπείας με το E/C/F/TAF απομονωθέντα στελέχη (12 από 866 ασθενείς [1,4%]) σε σύγκριση με 12 από 20 απομονωθέντα στελέχη κατά την αποτυχία της θεραπείας από ασθενείς με αξιολογήσιμα γονοτυπικά δεδομένα στην ομάδα με E/C/F/TDF (12 από 867 ασθενείς [1,4%]). Στην ομάδα E/C/F/TAF, οι μεταλλάξεις που εμφανίστηκαν ήταν οι M184V/I (n = 11) και K65R/N (n = 2) στην RT και οι T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) και N155H (n = 2) στην ιντεγκράση. Από τα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 από 12 ασθενείς με ανάπτυξη αντοχής στην ομάδα E/C/F/TDF, οι μεταλλάξεις που εμφανίστηκαν ήταν οι M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) και L210W (n = 1) στην RT και οι E92Q/V (n = 4) και Q148R (n = 2) και N155H/S (n = 3) στην ιντεγκράση. Τα περισσότερα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 των ασθενών και των δύο ομάδων θεραπείας οι οποίοι ανέπτυξαν μεταλλάξεις αντοχής στο elvitegravir στην ιντεγκράση ανέπτυξαν επίσης μεταλλάξεις αντοχής στην emtricitabine στην RT.

Διασταυρούμενη αντοχή σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη, πρωτοθεραπευόμενους ή ιολογικά κατεσταλμένους

Ιοί ανθεκτικοί στην emtricitabine που έφεραν την υποκατάσταση M184V/I, εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη, αλλά διατήρησαν την ευαισθησία τους στη διδανασίνη, τη σταβουδίνη, το tenofovir και τη ζιδοβουδίνη.

Οι μεταλλάξεις K65R και K70E έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ευαισθησία στο abacavir, τη διδανοσίνη, τη λαμβουδίνη, την emtricitabine και το tenofovir, αλλά διατηρούν την ευαισθησία στη ζιδοβουδίνη.

Ανθεκτικός στα νουκλεοσίδια HIV-1 με T69S μετάλλαξη διπλής παρεμβολής ή με σύμπλεγμα Q151M μεταλλάξεων συμπεριλαμβανομένης της K65R έδειξε μειωμένη ευαισθησία στο tenofovir alafenamide.

Κλινικά δεδομένα

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με το Descovy.

Η κλινική αποτελεσματικότητα του Descovy τεκμηριώθηκε από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με την emtricitabine και το tenofovir alafenamide όταν χορηγήθηκαν με elvitegravir και cobicistat ως το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης E/C/F/TAF.

Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Στις μελέτες GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε emtricitabine 200 mg και tenofovir alafenamide 10 mg (n = 866) μία φορά την ημέρα είτε emtricitabine 200 mg + tenofovir disoproxil (ως fumarate) 245 mg (n = 867) μία φορά την ημέρα και τα δύο χορηγούμενα με elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Η μέση ηλικία ήταν 36 έτη (εύρος: 18-76), 85% ήταν άνδρες, 57% ήταν λευκοί, 25% ήταν μαύροι και 10% ήταν Ασιάτες. Δέκα εννέα τοις εκατό των ασθενών αναγνωρίστηκαν ως ισπανόφωνοι/λατινόφωνοι. Ο μέσος HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 4,5 log₁₀ αντιγράφων/ml (εύρος; 1,3-7,0) και 23% είχαν ιικά φορτία κατά την έναρξη της μελέτης > 100.000 αντίγραφα/ml. Ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 427 κύτταρα/mm³ (εύρος: 0-1.360) και 13% είχαν αριθμό κυττάρων CD4+ < 200 κύτταρα/mm³.

Το E/C/F/TAF επέδειξε στατιστική ανωτερότητα στην επίτευξη HIV-1 RNA < 50 αντιγράφων/ml όταν συγκρίθηκε με το E/C/F/TDF την Εβδομάδα 144. Η διαφορά στο ποσοστό ήταν 4,2% (95% CI: 0,6% έως 7,8%). Οι συγκεντρωτικές εκβάσεις της θεραπείας στις 48 και 144 εβδομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Συγκεντρωτικές ιολογικές εκβάσεις στις μελέτες GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111 κατά τις Εβδομάδες 48 και 144^{a,β}

	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml	92%	90%	84%	80%
Διαφορά θεραπείας	2,0% (95% CI: -0,7% έως 4,7%)		4,2% (95% CI: 0,6% έως 7,8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml^γ	4%	4%	5%	4%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παραθύρου Εβδομάδας 48 ή 144	4%	6%	11%	16%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου ^δ	1%	2%	1%	3%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^ε	2%	4%	9%	11%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν το φάρμακο της μελέτης	1%	< 1%	1%	1%

	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^ε (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Αναλογία (%) ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml κατά υποκατηγορία				
Ηλικία				
< 50 έτη	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 έτη	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Φύλο				
Ανδρας	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Γυναίκα	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Φυλή				
Μαύρος	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Μη μαύρος	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης				
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85)	537/672 (80%)
> 100.000 αντίγραφα/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Αριθμός κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη της μελέτης				
< 200 κύτταρα/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 κύτταρα/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
HIV-1 RNA < 20 αντίγραφα/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Διαφορά θεραπείας	0,4% (95% CI: -3,0% έως 3,8%)		5,4% (95% CI: 1,5% έως 9,2%)	

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

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

α Το παράθυρο Εβδομάδας 48 ήταν μεταξύ της Ημέρας 294 και 377 (συμπεριλαμβανομένης)-το παράθυρο Εβδομάδας 144 ήταν μεταξύ της Ημέρας 966 και 1049 (συμπεριλαμβανομένης).

β Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με το HIV-1 RNA κατά την έναρξη (≤ 100.000 αντίγραφα/ml, > 100.000 αντίγραφα/ml έως ≤ 400.000 αντίγραφα/ml ή > 400.000 αντίγραφα/ml), κατά αριθμό κυττάρων CD4+ (< 50 κύτταρα/μl, 50-199 κύτταρα/μl ή ≥ 200 κύτταρα/μl) και κατά περιοχή (Η.Π.Α. ή εκτός Η.Π.Α.).

γ Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν ≥ 50 αντίγραφα/ml στο παράθυρο Εβδομάδας 48 ή 144, ασθενείς που διέκοψαν πρώιμα λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας, ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ), θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας και κατά το χρόνο της διακοπής είχαν ιική τιμή ≥ 50 αντίγραφα/ml.

δ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν λόγω ΑΕ ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 μέχρι το χρονικό παράθυρο, εάν αυτό οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του καθορισμένου παραθύρου.

ε Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ΑΕ, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, απώλεια παρακολούθησης, κ.ο.κ.

Η μέση αύξηση από την έναρξη στον αριθμό κυττάρων CD4+ ήταν 230 κύτταρα/mm³ σε ασθενείς που έλαβαν E/C/F/TAF και 211 κύτταρα/mm³ στους ασθενείς που έλαβαν E/C/F/TDF (p = 0,024) κατά την Εβδομάδα 48 και 326 κύτταρα/mm³ σε ασθενείς που έλαβαν E/C/F/TAF και 305 κύτταρα/mm³ σε ασθενείς που έλαβαν E/C/F/TDF (p = 0,06) κατά την Εβδομάδα 144.

Η κλινική αποτελεσματικότητα του Descovy σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς τεκμηριώθηκε επίσης από μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε με emtricitabine και tenofovir alafenamide (10 mg) όταν χορηγήθηκαν με darunavir (800 mg) και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης (D/C/F/TAF). Στη μελέτη GS-US-299-0102, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε συνδυασμό σταθερής δόσης D/C/F/TAF μία φορά την ημέρα (n = 103) είτε darunavir και cobicistat και emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate μία φορά την ημέρα (n = 50). Οι αναλογίες των ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και < 20 αντίγραφα/ml παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Ιολογικές εκβάσεις στη μελέτη GS-US-299-0102 κατά την Εβδομάδα 24 και 48^α

	Εβδομάδα 24		Εβδομάδα 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat και emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat και emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 50)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml	75%	74%	77%	84%
Διαφορά θεραπείας	3,3% (95% CI: -11,4% έως 18,1%)		-6,2% (95% CI: -19,9% έως 7,4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml^β	20%	24%	16%	12%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο Εβδομάδας 48	5%	2%	8%	4%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου ^γ	1%	0	1%	2%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^δ	4%	2%	7%	2%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν στο φάρμακο της μελέτης	0	0	0	0
HIV-1 RNA < 20 αντίγραφα/ml	55%	62%	63%	76%
Διαφορά θεραπείας	-3,5% (95% CI: -19,8% έως 12,7%)		-10,7% (95% CI: -26,3% έως 4,8%)	

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

α Το παράθυρο Εβδομάδας 48 ήταν μεταξύ της Ημέρας 294 και 377 (συμπεριλαμβανομένης).

β Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν ≥ 50 αντίγραφα/ml στο παράθυρο Εβδομάδας 48, ασθενείς που διέκοψαν πρώιμα λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας, ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ), θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας και κατά το χρόνο της διακοπής είχαν ιική τιμή ≥ 50 αντίγραφα/ml.

γ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν λόγω ΑΕ ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 μέχρι το χρονικό παράθυρο, εάν αυτό οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του καθορισμένου παραθύρου.

δ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ΑΕ, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, απώλεια παρακολούθησης, κ.ο.κ.

Ιολογικά κατεσταλμένοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Στη μελέτη GS-US-311-1089, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλλαγής από emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate σε Descovy, διατηρώντας παράλληλα τον τρίτο αντιρετροϊκό παράγοντα, αξιολογήθηκαν σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη ιολογικά κατεσταλμένων ενηλίκων με HIV-1 λοίμωξη (n = 663). Οι ασθενείς έπρεπε να είναι σταθερά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml) υπό την αγωγή που λάμβαναν κατά την έναρξη για τουλάχιστον 6 μήνες και να έχουν HIV-1 χωρίς μεταλλάξεις αντοχής στην emtricitabine ή στο tenofovir alafenamide πριν από την ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 είτε σε αλλαγή σε Descovy (n = 333), είτε σε παραμονή στην αγωγή τους που περιείχε emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 330). Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με την κατηγορία του τρίτου παράγοντα στην προηγούμενη θεραπευτική τους αγωγή. Κατά την έναρξη, 46% των ασθενών λάμβαναν emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate σε συνδυασμό με έναν ενισχυμένο PI και 54% των ασθενών ελάμβαναν emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate σε συνδυασμό με έναν μη ενισχυμένο τρίτο παράγοντα.

Οι εκβάσεις θεραπείας στη μελέτη GS-US-311-1089 μέχρι 48 και 96 εβδομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Ιολογικές εκβάσεις στη μελέτη GS-US-311-1089 κατά τις Εβδομάδες 48^α και 96^β

	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 96	
	Αγωγή που περιέχει Descovy (n = 333)	Αγωγή που περιέχει emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 330)	Αγωγή που περιέχει Descovy (n = 333)	Αγωγή που περιέχει emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 330)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml	94%	93%	89%	89%
Διαφορά θεραπείας	1,3% (95% CI: -2,5% έως 5,1%)		-0,5% (95% CI: -5,3% έως 4,4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml^γ	< 1%	2%	2%	1%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο Εβδομάδας 48 ή 96	5%	5%	9%	10%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου ^δ	2%	1%	2%	2%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^ε	3%	5%	7%	9%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν το φάρμακο της μελέτης	< 1%	0	0	<1%
Αναλογία (%) ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml κατά την προηγούμενη θεραπευτική αγωγή				
Ενισχυμένοι PI	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Άλλοι τρίτοι παράγοντες	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

PI = αναστολέας πρωτεάσης

α Το παράθυρο Εβδομάδας 48 ήταν μεταξύ της Ημέρας 294 και 377 (συμπεριλαμβανομένης).

β Το παράθυρο Εβδομάδας 96 ήταν μεταξύ της Ημέρας 630 και 713 (συμπεριλαμβανομένης).

γ Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν ≥ 50 αντίγραφα/ml στο παράθυρο Εβδομάδας 48 ή Εβδομάδας 96, ασθενείς που διέκοψαν πρώιμα λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας, ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ), θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας και κατά το χρόνο της διακοπής είχαν ιική τιμή ≥ 50 αντίγραφα/ml.

δ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν λόγω ΑΕ ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 μέχρι το χρονικό παράθυρο, εάν αυτό οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του καθορισμένου παραθύρου.

ε Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ΑΕ, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, απώλεια παρακολούθησης, κ.ο.κ.

Ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία

Στη μελέτη GS-US-292-0112, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των emtricitabine και tenofovir alafenamide αξιολογήθηκαν σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης στην οποία 242 ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min) άλλαξαν σε emtricitabine και tenofovir alafenamide (10 mg) χορηγούμενα με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Οι ασθενείς ήταν ιολογικά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml) για τουλάχιστον 6 μήνες πριν την αλλαγή.

Η μέση ηλικία ήταν 58 έτη (εύρος: 24-82), με 63 ασθενείς (26%) οι οποίοι ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Εβδομήντα εννέα τοις εκατό ήταν άνδρες, 63% ήταν λευκοί, 18% ήταν μαύροι και 14% ήταν Ασιάτες.

Δέκα τρία τοις εκατό των ασθενών αναγνωρίστηκαν ως ισπανόφωνοι/λατινόφωνοι. Κατά την έναρξη, ο διάμεσος eGFR ήταν 56 ml/min και 33% των ασθενών είχαν eGFR από 30 έως 49 ml/min. Ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 664 κύτταρα/mm³ (εύρος: 126-1.813). Κατά την Εβδομάδα 96, 88,4% (214/242 ασθενείς) διατήρησαν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml μετά την αλλαγή σε emtricitabine και tenofovir alafenamide χορηγούμενα με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης.

Μεταβολές στις μετρήσεις οστικής πυκνότητας

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, τα emtricitabine και tenofovir alafenamide χορηγούμενα με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης συσχετίστηκαν με μικρότερες μειώσεις στην οστική πυκνότητα (ΟΠ) σε σύγκριση με το E/C/F/TDF για 144 εβδομάδες θεραπείας, όπως αυτή μετρήθηκε με ανάλυση απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DXA) ισχίου (μέση μεταβολή: -0,8% σε σύγκριση με -3,4%, p < 0,001) και οσφυϊκής μοίρας (μέση μεταβολή: -0,9% σε σύγκριση με -3,0%, p < 0,001). Σε μια ξεχωριστή μελέτη, τα emtricitabine και tenofovir alafenamide χορηγούμενα με darunavir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης συσχετίστηκαν επίσης με μικρότερες μειώσεις στην ΟΠ (όπως αυτή μετρήθηκε με ανάλυση DXA ισχίου και οσφυϊκής μοίρας) για 48 εβδομάδες θεραπείας σε σύγκριση με τα darunavir, cobicistat, emtricitabine και tenofovir disoproxil fumarate.

Σε μια μελέτη σε ιολογικά κατεσταλμένους ενήλικες ασθενείς, βελτιώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των 96 εβδομάδων μετά την αλλαγή από μια αγωγή που περιείχε TDF σε αγωγή με Descovy σε σύγκριση με τις ελάχιστες μεταβολές που παρατηρήθηκαν με τη διατήρηση της αγωγής που περιείχε TDF, όπως αυτές μετρήθηκαν με ανάλυση DXA ισχίου (μέση μεταβολή από την έναρξη θεραπείας 1,9% σε σύγκριση με -0,3%, p < 0,001) και οσφυϊκής μοίρας (μέση μεταβολή από την έναρξη θεραπείας 2,2% σε σύγκριση με -0,2%, p < 0,001).

Μεταβολές στις μετρήσεις της νεφρικής λειτουργίας

Σε μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, τα emtricitabine και tenofovir alafenamide χορηγούμενα με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης για 144 εβδομάδες συσχετίστηκαν με μικρότερη επίπτωση στις παραμέτρους νεφρικής ασφάλειας (όπως μετρήθηκαν μετά από 144 εβδομάδες θεραπείας μέσω του eGFR_{CG} και τον λόγο πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων και μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας με τον λόγο λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων) σε σύγκριση με το E/C/F/TDF. Για 144 εβδομάδες θεραπείας, κανένας ασθενής δεν διέκοψε το E/C/F/TAF λόγω νεφρικής ανεπιθύμητης ενέργειας εμφανιζόμενης λόγω της θεραπείας σε σύγκριση με τους 12 ασθενείς που διέκοψαν το E/C/F/TDF (p < 0,001).

Σε μια ξεχωριστή μελέτη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, τα emtricitabine και tenofovir alafenamide χορηγούμενα με darunavir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης συσχετίστηκαν με μικρότερη επίπτωση στις παραμέτρους νεφρικής ασφάλειας για 48 εβδομάδες θεραπείας σε σύγκριση με τα darunavir και cobicistat χορηγούμενα με emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στη μελέτη GS-US-292-0106, η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική των emtricitabine και tenofovir alafenamide αξιολογήθηκαν σε μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης στην οποία 50 πρωτοθεραπευόμενοι έφηβοι με HIV-1 λοίμωξη έλαβαν emtricitabine και tenofovir alafenamide (10 mg) χορηγούμενα με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 15 έτη (εύρος: 12-17) και κατά 56% ήταν θήλεις, 12% ήταν Ασιάτες και 88% ήταν μαύροι. Κατά την έναρξη, η διάμεση τιμή HIV-1 RNA πλάσματος ήταν 4,7 log₁₀ αντιγράφων/ml, ο διάμεσος αριθμός κυττάρων CD4+ ήταν 456 κύτταρα/mm³ (εύρος: 95-1.110) και το διάμεσο CD4+% ήταν 23% (εύρος: 7-45%). Συνολικά, 22% είχαν HIV-1 RNA πλάσματος > 100.000 αντίγραφα/ml κατά την έναρξη. Στις 48 εβδομάδες, 92% (46/50) πέτυχαν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml, παρόμοιο με τα ποσοστά ανταπόκρισης στις μελέτες των πρωτοθεραπευόμενων ενηλίκων με HIV-1 λοίμωξη. Η μέση αύξηση από την έναρξη στον αριθμό κυττάρων CD4+ κατά την Εβδομάδα 48 ήταν 224 κύτταρα/mm³. Δεν ανιχνεύθηκε εμφανιζόμενη αντοχή στο E/C/F/TAF μέχρι την Εβδομάδα 48.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Descovy σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η emtricitabine απορροφάται ταχέως και εκτεταμένα μετά την από του στόματος χορήγηση με ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να παρατηρούνται 1 έως 2 ώρες μετά τη δόση. Μετά την από του στόματος χορήγηση πολλαπλών δόσεων emtricitabine σε 20 άτομα με HIV-1 λοίμωξη, οι ανώτατες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα (μέση \pm SD) της emtricitabine (C_{max}) ήταν $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$ και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου σε ένα δοσολογικό διάστημα 24 ωρών (AUC) ήταν $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Η μέση κατώτατη συγκέντρωση σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα 24 ώρες μετά τη δόση ήταν ίση με ή μεγαλύτερη από τη μέση *in vitro* τιμή IC₉₀ για τη δραστηριότητα κατά του HIV-1.

Η συστηματική έκθεση στην emtricitabine δεν επηρεάστηκε όταν η emtricitabine χορηγήθηκε με τροφή.

Μετά τη χορήγηση τροφής σε υγιή άτομα, ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρήθηκαν περίπου 1 ώρα μετά τη δόση για το tenofovir alafenamide χορηγούμενο ως F/TAF (25 mg) ή E/C/F/TAF (10 mg). Η μέση C_{max} και AUC_{last} , (μέση \pm SD) υπό συνθήκες πρόσληψης τροφής μετά από μια εφάπαξ δόση 25 mg του tenofovir alafenamide χορηγούμενη στο Descovy ήταν $0,21 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ και $0,25 \pm 0,11$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, αντίστοιχα. Η μέση C_{max} και AUC_{last} μετά από μια εφάπαξ δόση 10 mg του tenofovir alafenamide χορηγούμενη στο E/C/F/TAF ήταν $0,21 \pm 0,10$ $\mu\text{g/ml}$ και $0,25 \pm 0,08$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, αντίστοιχα.

Σε σχέση με τις συνθήκες νηστείας, η χορήγηση του tenofovir alafenamide με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (~800 kcal, 50% λιπαρά) είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση στην C_{max} του tenofovir alafenamide (15-37%) και μια αύξηση στην AUC_{last} (17-77%).

Κατανομή

Η *in vitro* σύνδεση της emtricitabine με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν < 4% και η ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση στο εύρος 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$. Στην ανώτατη συγκέντρωση στο πλάσμα, ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης στο πλάσμα προς τη συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα ήταν ~1,0 και ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης στο σπέρμα προς τη συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα ήταν ~4,0.

Η *in vitro* σύνδεση του tenofovir με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι < 0,7% και είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση στο εύρος 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. Η *ex vivo* σύνδεση του tenofovir alafenamide με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος σε δείγματα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν περίπου 80%.

Βιομετασχηματισμός

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η emtricitabine δεν είναι αναστολέας των ανθρώπινων ενζύμων CYP. Μετά τη χορήγηση [¹⁴C]-emtricitabine, πλήρης ανάκτηση της δόσης της emtricitabine επετεύχθη στα ούρα (~86%) και στα κόπρανα (~14%). Το 13% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως τρεις θεωρούμενοι μεταβολίτες. Ο βιομετασχηματισμός της emtricitabine περιλαμβάνει την οξείδωση του δακτυλίου των θειολών και τον σχηματισμό των 3'-sulfoxide διαστερεομερών (~9% της δόσης) και τη σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ για να σχηματίσει το 2'-O-γλυκουρονίδιο (~4% της δόσης). Δεν αναγνωρίστηκαν άλλοι μεταβολίτες.

Ο μεταβολισμός είναι μια κύρια οδός αποβολής για το tenofovir alafenamide στους ανθρώπους, αντιπροσωπεύοντας > 80% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης. *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι το tenofovir alafenamide μεταβολίζεται σε tenofovir (κύριος μεταβολίτης) από την καθεψίνη A στα PBMCs (συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων και άλλων κυττάρων-στόχων του HIV) και στα μακροφάγα και από την καρβοξυλοεστεράση-1 στα ηπατοκύτταρα. *In vivo*, το tenofovir alafenamide υδρολύεται εντός των κυττάρων σχηματίζοντας tenofovir (κύριος μεταβολίτης), το οποίο φωσφορυλιώνεται στον ενεργό μεταβολίτη διφωσφορικό tenofovir. Στις κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, μια από του στόματος δόση 10 mg tenofovir alafenamide (χορηγούμενη με emtricitabine και elvitegravir και cobicistat) είχε ως αποτέλεσμα να επιτευχθούν συγκεντρώσεις του διφωσφορικού tenofovir > 4 φορές υψηλότερες στα PBMCs και > 90% χαμηλότερες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα σε σύγκριση με μια από του στόματος δόση 245 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate) (χορηγούμενη με emtricitabine και elvitegravir και cobicistat).

In vitro, το tenofovir alafenamide δε μεταβολίζεται από το CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6. Το tenofovir alafenamide μεταβολίζεται ελάχιστα από το CYP3A4. Κατά τη συγχορήγηση με το efavirenz, το οποίο είναι ένας μέτριας ισχύος επαγωγέας του CYP3A, η έκθεση στο tenofovir alafenamide δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Μετά τη χορήγηση του tenofovir alafenamide, η [¹⁴C]-ραδιενέργεια πλάσματος επέδειξε χρονοεξαρτώμενο προφίλ με το tenofovir alafenamide να είναι το πιο άφθονο είδος στις πρώτες λίγες ώρες και το ουρικό οξύ κατά την υπόλοιπη περίοδο.

Αποβολή

Η emtricitabine απεκκρίνεται πρωταρχικά μέσω των νεφρών με πλήρη ανάκτηση της δόσης από τα ούρα (περίπου το 86%) και στα κόπρανα (περίπου το 14%). Το 13% της δόσης της emtricitabine ανακτήθηκε στα ούρα με τη μορφή τριών μεταβολιτών. Ο μέσος όρος της συστηματικής κάθαρσης της emtricitabine ήταν 307 ml/min. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της emtricitabine ήταν περίπου 10 ώρες.

Η νεφρική απέκκριση του αναλλοίωτου tenofovir alafenamide αποτελεί δευτερεύουσα οδό με < 1% της δόσης να αποβάλλεται στα ούρα. Το tenofovir alafenamide αποβάλλεται κυρίως μετά από μεταβολισμό σε tenofovir. Το tenofovir alafenamide και το tenofovir έχουν διάμεση ημίσεια ζωή στο πλάσμα 0,51 και 32,37 ώρες, αντίστοιχα. Το tenofovir αποβάλλεται από το σώμα από τους νεφρούς μέσω πειραματικής διήθησης και ενεργής σωληναριακής απέκκρισης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικία, φύλο και εθνικότητα

Δεν έχει εντοπισθεί κλινικά σημαντική διαφοροποίηση στη φαρμακοκινητική όσον αφορά στην ηλικία, στο φύλο ή στην εθνικότητα για την emtricitabine ή το tenofovir alafenamide.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι εκθέσεις στα emtricitabine και tenofovir alafenamide (χορηγούμενα με elvitegravir και cobicistat) που επετεύχθησαν σε 24 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine και tenofovir alafenamide χορηγούμενα με elvitegravir και cobicistat στη μελέτη GS-US-292-0106 ήταν παρόμοιες με τις εκθέσεις που επετεύχθησαν σε πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Φαρμακοκινητική των emtricitabine και tenofovir alafenamide σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή εφήβους και ενήλικες

	Έφηβοι			Ενήλικες		
	FTC ^α	TAF ^β	TFV ^β	FTC ^α	TAF ^γ	TFV ^γ
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^β	Δ/ εφαρμ.	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	Δ/ εφαρμ.	10,6 (28,5)

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

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

Δ/εφαρμ. = δεν εφαρμόζεται

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (%CV).

α n = 24 έφηβοι (GS-US-292-0106), n = 19 ενήλικες (GS-US-292-0102)

β n = 23 έφηβοι (GS-US-292-0106, πληθυσμιακή ΦΚ ανάλυση)

γ n = 539 (TAF) ή 841 (TFV) ενήλικες (GS-US-292-0111 και GS-US-292-0104, πληθυσμιακή ΦΚ ανάλυση)

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του tenofovir alafenamide ή του tenofovir μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη CrCl > 15 αλλά < 30 ml/min) στις μελέτες του tenofovir alafenamide. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα σχετικά με το tenofovir alafenamide σε ασθενείς με εκτιμώμενη CrCl < 15 ml/min. Η μέση συστηματική έκθεση στην emtricitabine ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30 ml/min) (33,7 μg•h/ml) από ό,τι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (11,8 μg•h/ml).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της emtricitabine δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία. Εντούτοις, η emtricitabine δε μεταβολίζεται σημαντικά από τα ηπατικά ένζυμα, συνεπώς οι επιπτώσεις της ηπατικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να είναι περιορισμένες.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική του tenofovir alafenamide ή του μεταβολίτη του tenofovir σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, οι συνολικές συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide και του tenofovir στο πλάσμα είναι χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Μετά από διόρθωση για την πρωτεϊνική δέσμευση, οι συγκεντρώσεις του μη δεσμευμένου (ελεύθερου) tenofovir alafenamide στο πλάσμα σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και σε φυσιολογική ηπατική λειτουργία είναι παρόμοιες.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή/και ηπατίτιδας C

Η φαρμακοκινητική της emtricitabine και του tenofovir alafenamide δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HBV ή/και HCV λοίμωξη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την emtricitabine δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Η emtricitabine έχει καταδείξει χαμηλή ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση σε ποντικούς και αρουραίους.

Οι μη κλινικές μελέτες του tenofovir alafenamide σε αρουραίους και σκύλους αποκάλυψαν ότι τα οστά και οι νεφροί είναι τα κύρια όργανα-στόχοι τοξικότητας. Η οστική τοξικότητα παρατηρήθηκε ως ελάττωση της ΟΠ σε αρουραίους και σκύλους σε εκθέσεις στο tenofovir τουλάχιστον τέσσερις φορές μεγαλύτερες από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση του Descovy. Μια ελάχιστη διήθηση ιστιοκυττάρων ήταν παρούσα στον οφθαλμό σε σκύλους σε εκθέσεις στο tenofovir alafenamide και

στο tenofovir περίπου 4 και 17 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση του Descovy.

Το tenofovir alafenamide δεν ήταν μεταλλαξιγόνο ή μιτογόνο σε συμβατικές δοκιμασίες γονοτοξικότητας.

Λόγω του ότι υπάρχει χαμηλότερη έκθεση του tenofovir σε αουραίους και ποντικούς μετά τη χορήγηση του tenofovir alafenamide σε σύγκριση με το tenofovir disoproxil fumarate, μελέτες καρκινογένεσης και μια περι- και μεταγεννητική μελέτη σε αουραίους διενεργήθηκαν μόνο με το tenofovir disoproxil fumarate. Δεν αποκαλύφθηκε ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο στις συμβατικές μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, το tenofovir disoproxil fumarate μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε μια περι- και μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο

Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξείδιο του τιτανίου
Μακρογόλη 3350
TalcIron oxide black (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πώμα ασφαλείας για παιδιά συνεχούς σπειρώματος φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο, επενδυμένο με αλουμινένιο φύλλο ενεργοποιημένο με επαγωγή, που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε φιάλη περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος και πολυεστερικό σπείρωμα.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Απριλίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Descovy 200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg emtricitabine και tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 25 mg tenofovir alafenamide.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, μπλε χρώματος και ορθογώνιου σχήματος, διαστάσεων 12,5 mm x 6,4 mm που φέρει χαραγμένη την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και την ένδειξη «225» στην άλλη πλευρά του δισκίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Descovy ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 35 kg) που έχουν προσβληθεί από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναλαμβάνει γιατρός με εμπειρία στο χειρισμό λοιμώξεων από τον ιό HIV.

Δοσολογία

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω, βάρους τουλάχιστον 35 kg

Το Descovy πρέπει να χορηγείται όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δόση του Descovy σύμφωνα με τον τρίτο παράγοντα στη θεραπευτική αγωγή κατά του HIV

Δόση του Descovy	Τρίτος παράγοντας στη θεραπευτική αγωγή κατά του HIV (βλ. παράγραφο 4.5)
Descovy 200/10 mg μία φορά την ημέρα	Atazanavir με ritonavir ή cobicistat Darunavir με ritonavir ή cobicistat ¹ Lopinavir με ritonavir
Descovy 200/25 mg μία φορά την ημέρα	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, νεβιραπίνη, ριλπιβιρίνη, raltegravir

¹ Το Descovy 200/10 mg σε συνδυασμό με darunavir 800 mg και cobicistat 150 mg, χορηγούμενο ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης, μελετήθηκε σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, βλ. παράγραφο 5.1.

Εάν ο ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Descovy εντός 18 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Descovy όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Descovy για περισσότερο από 18 ώρες, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό εντός 1 ώρας από τη λήψη του Descovy, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Descovy σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Descovy σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας τουλάχιστον 12 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 35 kg) με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) ≥ 30 ml/min.

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη αγωγής με Descovy σε ασθενείς με εκτιμώμενη CrCl < 30 ml/min καθώς υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Descovy σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Το Descovy θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με εκτιμώμενη CrCl η οποία μειώνεται κάτω από 30 ml/min κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Descovy σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Descovy σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή βάρους < 35 kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Descovy πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος, μία φορά ημερησίως μαζί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο δεν πρέπει να μασάται, να θρυμματίζεται ή να διαχωρίζεται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με τη σεξουαλική επαφή, δε μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας B ή C

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Descovy σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV-1 και τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) δεν έχουν τεκμηριωθεί. Το tenofovir alafenamide είναι

δραστικό κατά του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), αλλά η κλινική αποτελεσματικότητά του κατά του ιού βρίσκεται υπό διερεύνηση και δεν έχει ακόμα πλήρως τεκμηριωθεί.

Η διακοπή της αγωγής με Descovy σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και HBV μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές, οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV που διακόπτουν το Descovy, πρέπει να παρακολουθούνται στενά με κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο για τουλάχιστον αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής.

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Descovy σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας και πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ηπατικής νόσου στην κατηγορία αυτή των ασθενών, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή ή η οριστική παύση της αγωγής.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά στην αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανοσίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* ή/και μετά τη γέννηση σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα· οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα περιλαμβάνουν αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες ή/και εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε

Pneumocystis jirovecii. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves) έχει επίσης αναφερθεί ότι εμφανίστηκαν στα πλαίσια της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος μέχρι την εμφάνιση είναι περισσότερο κυμαινόμενος και αυτά τα συμβάντα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ασθενείς με HIV-1 που περιέχει μεταλλάξεις

Το Descovy πρέπει να αποφεύγεται σε προθεραπευμένους με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενείς, με HIV-1 που περιέχει την K65R μετάλλαξη (βλ. παράγραφο 5.1).

Θεραπεία τριπλών νουκλεοσιδίων

Υπάρχουν αναφορές για υψηλό ποσοστό ιολογικής αποτυχίας και εμφάνιση αντοχής σε πρώιμο στάδιο όταν το tenofovir disoproxil συνδυάστηκε με λαμβουδίνη και abacavir καθώς και με λαμβουδίνη και διδανασίνη ως αγωγή χορηγούμενη μία φορά την ημέρα. Ως εκ τούτου, τα ίδια προβλήματα ενδέχεται να παρατηρηθούν εάν το Descovy χορηγηθεί μαζί με ένα τρίτο νουκλεοσιδικό ανάλογο.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν Descovy ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να εξακολουθήσουν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της HIV λοίμωξης και, συνεπώς, πρέπει να παραμένουν υπό στενή ιατρική παρακολούθηση από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με νόσους σχετιζόμενες με τον ιό HIV.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV ή/και μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία αρθρώσεων ή δυσκολία στην κίνηση.

Νεφροτοξικότητα

Δυνητικός κίνδυνος νεφροτοξικότητας που προκύπτει από χρόνια έκθεση σε χαμηλά επίπεδα tenofovir λόγω της δοσολογίας με tenofovir alafenamide δε μπορεί να αποκλεισθεί (βλ. παράγραφο 5.3).

Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η συγχορήγηση του Descovy δε συνιστάται με ορισμένα αντιεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη), αντιμυκοβακτηριακά (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη), μπωσηπρεβίρη, τελαπρεβίρη, St. John's wort (*Hypericum perforatum*) και αναστολείς πρωτεάσης (PIs) του HIV άλλους από atazanavir, lopinavir και darunavir (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Descovy δεν πρέπει να συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil, emtricitabine, λαμβουδίνη ή adefovir dipiroxil.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Το Descovy δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir disoproxil, emtricitabine, λαμβιβουδίνη ή adefovir dipivoxil.

Emtricitabine

In vitro και κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων έχουν καταδείξει ότι το δυναμικό για μεσολαβούμενες από το CYP αλληλεπιδράσεις που περιλαμβάνουν την emtricitabine με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι χαμηλό. Η συγχωρήγηση της emtricitabine με φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται μέσω ενεργής σωληναριακής απέκκρισης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της emtricitabine, ή/και του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη νεφρική λειτουργία μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της emtricitabine.

Tenofovir alafenamide

Το tenofovir alafenamide μεταφέρεται από την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και την πρωτεΐνη αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP). Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη δραστηριότητα της P-gp και την BCRP μπορεί να οδηγήσουν σε μεταβολές στην απορρόφηση του tenofovir alafenamide. Φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δραστηριότητα της P-gp (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη) αναμένεται να μειώσουν την απορρόφηση του tenofovir alafenamide, με αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος του tenofovir alafenamide, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του Descovy και ανάπτυξη αντοχής. Η συγχωρήγηση του Descovy με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την P-gp (π.χ. cobicistat, ritonavir, κυκλοσπορίνη) αναμένεται να αυξήσει την απορρόφηση και τη συγκέντρωση πλάσματος του tenofovir alafenamide. Δεν είναι γνωστό εάν η συγχωρήγηση του Descovy και αναστολέων της οξειδάσης της ξανθίνης (π.χ. febuxostat) θα αύξανε τη συστηματική έκθεση στο tenofovir.

Το tenofovir alafenamide δεν είναι αναστολέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6 *in vitro*. Δεν είναι αναστολέας του CYP3A4 *in vivo*. Το tenofovir alafenamide είναι ένα υπόστρωμα του OATP1B1 και OATP1B3 *in vitro*. Η κατανομή του tenofovir alafenamide στο σώμα μπορεί να επηρεαστεί από τη δραστηριότητα του OATP1B1 και OATP1B3.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Το tenofovir alafenamide δεν είναι αναστολέας της ανθρώπινης διφωσφορικής ουριδίνης γλυκουρονοσυλ μεταφοράς (UGT) 1A1 *in vitro*. Δεν είναι γνωστό εάν το tenofovir alafenamide είναι αναστολέας άλλων ενζύμων UGT. Η emtricitabine δεν ανέστειλε την αντίδραση γλυκουρονιδίωσης ενός μη ειδικού υποστρώματος της UGT *in vitro*.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών του Descovy και πιθανών συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 2 (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔»). Οι περιγραφόμενες αλληλεπιδράσεις βασίζονται σε μελέτες που διενεργήθηκαν με το Descovy ή τα συστατικά του Descovy ως μεμονωμένοι παράγοντες ή/και σε συνδυασμό ή αποτελούν ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων που μπορεί να εμφανιστούν με το Descovy.

Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεμονωμένων συστατικών του Descovy και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή ¹	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ²	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Descovy
ΑΝΤΙΛΟΙΜΩΔΗ		
Αντιμυκητιασικά		
Κετοконаζόλη Ιτρακοναζόλη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy.</p> <p>Η συγχορήγηση κετοконаζόλης ή ιτρακοναζόλης, τα οποία είναι ισχυροί αναστολείς της P-gp, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα.</p>	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.
Φλουконаζόλη Ισαβουκοναζόλη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy.</p> <p>Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης ή ισαβουκοναζόλης ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα.</p>	Η δόση του Descovy να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).
Αντιμυκοβακτηριακά		
Ριφαμπουτίνη Ριφαμικίνη Ριφαπεντίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy.</p> <p>Η συγχορήγηση ριφαμικίνης, ριφαμπουτίνης και ριφαπεντίνης, όλες από τις οποίες είναι επαγωγείς της P-gp, ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και την ανάπτυξη αντοχής.</p>	Η συγχορήγηση του Descovy και της ριφαμπουτίνης, ριφαμικίνης ή ριφαπεντίνης δε συνιστάται.
Φαρμακευτικά προϊόντα κατά του ιού της ηπατίτιδας C		
Μποσεπρεβίρη Τελαπρεβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy.	Η συγχορήγηση με μποσεπρεβίρη ή τελαπρεβίρη έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει αρνητικά την ενδοκυτταρική ενεργοποίηση και την κλινική αντιική αποτελεσματικότητα του tenofovir alafenamide, συνεπώς η συγχορήγηση του Descovy και της μποσεπρεβίρης ή της τελαπρεβίρης δε συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή ¹	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ²	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Descovy
Ledipasvir (90 mg μία φορά την ημέρα)/ sofosbuvir (400 mg μία φορά την ημέρα), emtricitabine (200 mg μία φορά την ημέρα)/ tenofovir alafenamide (10 mg μία φορά την ημέρα) ³	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29%</p> <p>Μεταβολίτης του sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του ledipasvir ή του sofosbuvir. Η δόση του Descovy να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).
Ledipasvir (90 mg μία φορά την ημέρα)/ sofosbuvir (400 mg μία φορά την ημέρα), emtricitabine (200 mg μία φορά την ημέρα)/ tenofovir alafenamide (25 mg μία φορά την ημέρα) ⁴	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Μεταβολίτης του sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του ledipasvir ή του sofosbuvir. Η δόση του Descovy να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).
ANTIRETROΪΚΑ		
Αναστολείς πρωτεάσης του HIV		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (10 mg)	<p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή ¹	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ²	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Descovy
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (10 mg)	<p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (25 mg μία φορά την ημέρα) ⁵	<p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (10 mg μία φορά την ημέρα)	<p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 105% C_{max}: ↑ 142%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (10 mg μία φορά την ημέρα)	<p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 119%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.
Tirpanavir/ritonavir	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy.</p> <p>Το tirpanavir/ritonavir έχει ως αποτέλεσμα επαγωγή της P-gp. Η έκθεση στο tenofovir alafenamide αναμένεται να μειωθεί όταν το tirpanavir/ritonavir χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το Descovy.</p>	Η συγχορήγηση με το Descovy δε συνιστάται.
Άλλοι αναστολείς πρωτεάσης	Η επίδραση είναι άγνωστη.	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για να γίνουν δοσολογικές συστάσεις για τη συγχορήγηση με άλλους αναστολείς πρωτεάσης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή ¹	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ²	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Descovy
Άλλα αντιρετροϊκά κατά του HIV		
Dolutegravir (50 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (10 mg μία φορά την ημέρα) ³	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/25 mg μία φορά την ημέρα.
Ριλιβιρίνη (25 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (25 mg μία φορά την ημέρα)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ριλιβιρίνη: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/25 mg μία φορά την ημέρα.
Efavirenz (600 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (40 mg μία φορά την ημέρα) ⁴	Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/25 mg μία φορά την ημέρα.
Maraviroc Νεβιραπίνη Raltegravir	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy. Η έκθεση στο tenofovir alafenamide δεν αναμένεται να επηρεαστεί από το maraviroc, τη νεβιραπίνη ή το raltegravir, ούτε αναμένεται να επηρεάσει τη μεταβολική οδό και την οδό απέκκρισης που σχετίζονται με το maraviroc, τη νεβιραπίνη ή το raltegravir.	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/25 mg μία φορά την ημέρα.
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Οξκαρβαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy. Η συγχορήγηση οξκαρβαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης ή φαινυτοΐνης, όλα από τα οποία είναι επαγωγείς της P-gp, ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και την ανάπτυξη αντοχής.	Η συγχορήγηση Descovy και οξκαρβαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης ή φαινυτοΐνης δε συνιστάται.
Καρβαμαζεπίνη (τιτλοποιημένη από 100 mg έως 300 mg δύο φορές την ημέρα), emtricitabine/tenofovir alafenamide (200 mg/25 mg μία φορά την ημέρα) ^{5,6}	Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% Η συγχορήγηση καρβαμαζεπίνης, ενός επαγωγέα της P-gp, μειώνει τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και την ανάπτυξη αντοχής.	Η συγχορήγηση Descovy και καρβαμαζεπίνης δε συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή ¹	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C _{max} , C _{min} ²	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Descovy
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ		
Σερτραλίνη (50 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (10 mg μία φορά την ημέρα) ³	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Σερτραλίνη: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της σερτραλίνης. Η δόση του Descovy να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy. Η συγχορήγηση St. John's wort, ενός επαγωγέα της P-gp, ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και την ανάπτυξη αντοχής.	Η συγχορήγηση του Descovy με St. John's wort δε συνιστάται.
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Descovy. Η συγχορήγηση της κυκλοσπορίνης, ενός ισχυρού αναστολέα της P-gp, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide στο πλάσμα.	Η συνιστώμενη δόση του Descovy είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα.
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Νοργεστιμάτη (0,180/0,215/0,250 mg μία φορά την ημέρα), αιθινυλοιστραδιόλη (0,025 mg μία φορά την ημέρα), emtricitabine/tenofovir alafenamide (200/25 mg μία φορά την ημέρα) ⁵	Norgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Νοργεστρέλη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Αιθινυλοιστραδιόλη: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της νοργεστιμάτης/αιθινυλοιστραδιόλης. Η δόση του Descovy να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).
ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
Χορηγούμενη από του στόματος μιδαζολάμη (2,5 mg μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (25 mg μία φορά την ημέρα)	Μιδαζολάμη: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της μιδαζολάμης. Η δόση του Descovy να καθορίζεται σύμφωνα με το συγχορηγούμενο αντιρετροϊκό (βλ. παράγραφο 4.2).
Χορηγούμενη ενδοφλεβίως μιδαζολάμη (μία φορά την ημέρα), tenofovir alafenamide (25 mg μία φορά την ημέρα)	Μιδαζολάμη: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Όταν παρέχονται δόσεις, είναι οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων.

² Όταν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων.

- ³ Μελέτη που διενεργήθηκε με το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide.
- ⁴ Μελέτη που διενεργήθηκε με το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης emtricitabine/ριλιπιβιρίνη/tenofovir alafenamide.
- ⁵ Μελέτη που διενεργήθηκε με το Descovy.
- ⁶ Το emtricitabine/tenofovir alafenamide ελήφθη μαζί με τροφή σε αυτήν τη μελέτη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες του Descovy ή των συστατικών του σε έγκυες γυναίκες. Δε διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης κύησης λιγότερες από 300) από τη χρήση tenofovir alafenamide σε έγκυες γυναίκες. Ωστόσο, ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περιπτώσεις έκβασης έκθεσης περισσότερες από 1.000) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενων με την emtricitabine.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα της emtricitabine στις παραμέτρους της γονιμότητας, την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Μελέτες του tenofovir alafenamide σε ζώα δεν έδειξαν στοιχεία τοξικότητας στις παραμέτρους της γονιμότητας, την κύηση ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Descovy πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το tenofovir alafenamide απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η emtricitabine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι το tenofovir απεκκρίνεται στο γάλα.

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση των emtricitabine και tenofovir στα νεογνίδια/βρέφη. Συνεπώς, το Descovy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, δε συνιστάται σε καμία περίπτωση οι γυναίκες που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV να θηλάζουν τα βρέφη τους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα από τη χρήση του Descovy στους ανθρώπους. Σε μελέτες σε ζώα δεν υπήρξαν επιδράσεις της emtricitabine και του tenofovir alafenamide στις παραμέτρους του ζευγαρώματος ή της γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται ότι κατά τη διάρκεια αγωγής με Descovy αναφέρθηκε ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στα δεδομένα ασφάλειας από όλες τις μελέτες Φάσης 2 και 3 στις οποίες 2.832 ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη έλαβαν φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν emtricitabine και tenofovir alafenamide. Σε κλινικές μελέτες 866 πρωτοθεραπευόμενων ενηλίκων ασθενών που έλαβαν emtricitabine και tenofovir alafenamide με elvitegravir και cobicistat ως το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine

200 mg/tenofovir alafenamide (ως fumarate) 10 mg (E/C/F/TAF) για 144 εβδομάδες, οι πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (7%), ναυτία (11%) και κεφαλαλγία (6%).

Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 3 παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$).

Πίνακας 3: Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών¹

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές:	αναιμία ²
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
Συχνές:	μη φυσιολογικά όνειρα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Συχνές:	κεφαλαλγία, ζάλη
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
Πολύ συχνές:	ναυτία
Συχνές:	διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός
Όχι συχνές:	δυσπεψία
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
Συχνές:	εξάνθημα
Όχι συχνές:	αγγειοοίδημα ^{2,3} , κνησμός
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
Όχι συχνές:	αρθραλγία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
Συχνές:	κόπωση

¹ Με την εξαίρεση του αγγειοοιδήματος και της αναιμίας (βλ. υποσημειώσεις 2 και 3), όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναγνωρίστηκαν από κλινικές μελέτες προϊόντων που περιέχουν F/TAF. Οι συχνότητες προέκυψαν από κλινικές μελέτες Φάσης 3 του E/C/F/TAF σε 866 πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες ασθενείς για 144 εβδομάδες θεραπείας (GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111).

² Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες προϊόντων που περιέχουν F/TAF αλλά αναγνωρίστηκε από κλινικές μελέτες ή την εμπειρία μετά την κυκλοφορία για την emtricitabine όταν χρησιμοποιείται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά.

³ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία για την emtricitabine, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ενήλικες ή σε κλινικές μελέτες του HIV με την emtricitabine σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η κατηγορία συχνότητας «όχι συχνές» εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκθεθεί στην emtricitabine σε αυτές τις κλινικές μελέτες (n = 1.563).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος μέχρι την εμφάνιση είναι περισσότερο κυμαινόμενος και αυτά τα συμβάντα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις λιπιδίων

Σε μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, αυξήσεις κατά την Εβδομάδα 144 παρατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες θεραπείας που περιείχαν tenofovir alafenamide fumarate και tenofovir disoproxil fumarate για τις παραμέτρους των λιπιδίων σε κατάσταση νηστείας ολική χοληστερόλη, άμεση

λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL-χοληστερόλη) και λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL-χοληστερόλη) και τριγλυκερίδια σε σχέση με την έναρξη θεραπείας. Η διάμεση αύξηση σε σχέση με την έναρξη για αυτές τις παραμέτρους ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα E/C/F/TAF σε σύγκριση με την ομάδα elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil (ως fumarate) 245 mg (E/C/F/TDF) κατά την Εβδομάδα 144 ($p < 0,001$ για τη διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας για ολική χοληστερόλη, άμεση LDL- και HDL-χοληστερόλη και τριγλυκερίδια σε κατάσταση νηστείας). Η διάμεση (Q1, Q3) μεταβολή στον λόγο ολικής χοληστερόλης προς HDL-χοληστερόλη κατά την Εβδομάδα 144 σε σχέση με την έναρξη ήταν 0,2 (-0,3, 0,7) στην ομάδα E/C/F/TAF και 0,1 (-0,4, 0,6) στην ομάδα E/C/F/TDF ($p = 0,006$ για τη διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας).

Σε μια μελέτη σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς που πραγματοποίησαν αλλαγή από emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate στο Descovy, διατηρώντας παράλληλα τον τρίτο αντιρετροϊκό παράγοντα (Μελέτη GS-US-311-1089), παρατηρήθηκαν αυξήσεις από την έναρξη θεραπείας στις παραμέτρους λιπιδίων σε κατάσταση νηστείας ολική χοληστερόλη, άμεση λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL-χοληστερόλη) και τριγλυκερίδια στο σκέλος Descovy σε σύγκριση με μια μικρή μεταβολή στο σκέλος emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ($p \leq 0,009$ για τη διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς τις μεταβολές από την έναρξη θεραπείας). Παρουσιάστηκε μικρή μεταβολή από την έναρξη θεραπείας στις διάμεσες τιμές νηστείας για τη HDL-χοληστερόλη και τη γλυκόζη ή στο λόγο ολικής χοληστερόλης προς HDL-χοληστερόλη σε κατάσταση νηστείας σε οποιοδήποτε σκέλος θεραπείας την Εβδομάδα 96. Καμία από τις μεταβολές δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική.

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια των emtricitabine και tenofovir alafenamide αξιολογήθηκε μέχρι 48 εβδομάδες σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης (GS-US-292-0106) στην οποία πρωτοθεραπευόμενοι παιδιατρικοί ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας 12 έως < 18 ετών έλαβαν emtricitabine και tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Το προφίλ ασφαλείας των emtricitabine και tenofovir alafenamide χορηγούμενων με elvitegravir και cobicistat στους 50 εφήβους ασθενείς ήταν παρόμοιο με εκείνο στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια των emtricitabine και tenofovir alafenamide αξιολογήθηκε μέχρι 96 εβδομάδες σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης (GS-US-292-0112) στην οποία 248 ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη οι οποίοι ήταν είτε πρωτοθεραπευόμενοι ($n = 6$) είτε ιολογικά κατεσταλμένοι ($n = 242$) με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης με τη μέθοδο Cockcroft-Gault [$eGFR_{CG}$]: 30-69 ml/min) έλαβαν emtricitabine και tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Το προφίλ ασφαλείας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια ήταν παρόμοιο με εκείνο σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.1).

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV

Η ασφάλεια των emtricitabine και tenofovir alafenamide σε συνδυασμό με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης αξιολογήθηκε σε περίπου 70 ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HIV/HBV οι οποίοι παράλληλα λάμβαναν θεραπεία για HIV σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης (GS-US-292-1249). Με βάση αυτήν την περιορισμένη εμπειρία, το προφίλ ασφαλείας του Descovy σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HIV/HBV φαίνεται να είναι παρόμοιο με εκείνο σε ασθενείς με λοίμωξη μόνο από τον ιό HIV-1 (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με το Descovy αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών παραμέτρων καθώς και την παρατήρηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Η emtricitabine μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης, η οποία απομακρύνει περίπου το 30% της δόσης της emtricitabine κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας αιμοδιύλισης διάρκειας 3 ωρών εάν αυτή ξεκινήσει εντός 1,5 ώρας από τη χορήγηση της emtricitabine. Το tenofovir απομακρύνεται αποτελεσματικά μέσω αιμοδιύλισης με συντελεστή εκχύλισης περίπου 54%. Δεν είναι γνωστό εάν η emtricitabine ή το tenofovir μπορούν να απομακρυνθούν με περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικό για συστηματική χρήση, αντικό για τη θεραπεία των HIV λοιμώξεων, συνδυασμοί. Κωδικός ATC: J05AR17.

Μηχανισμός δράσης

Η emtricitabine είναι ένας νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI) και νουκλεοσιδικό ανάλογο της 2'-δεοξυκυτιδίνης. Η emtricitabine φωσφορυλιώνεται από τα κυτταρικά ένζυμα και σχηματίζει την τριφωσφορική emtricitabine. Η τριφωσφορική emtricitabine αναστέλλει την αντιγραφή του HIV μέσω της ενσωμάτωσης στο ικό DNA από την ανάστροφη μεταγραφάση (RT) του HIV, οδηγώντας στον τερματισμό της αλύσου του DNA. Η emtricitabine εμφανίζει δραστηριότητα κατά των ιών HIV-1, HIV-2 και HBV.

Το tenofovir alafenamide είναι ένας νουκλεοτιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI) και φωσφοροαμιδικό προφάρμακο του tenofovir (ανάλογο της μονοφωσφορικής 2'-δεοξυαδενοσίνης). Το tenofovir alafenamide διαπερνά τα κύτταρα και λόγω της αυξημένης σταθερότητας στο πλάσμα και της ενδοκυτταρικής ενεργοποίησης μέσω υδρόλυσης από την καθεψίνη A, το tenofovir alafenamide είναι πιο αποτελεσματικό από το tenofovir disoproxil fumarate όσον αφορά στη συγκέντρωση του tenofovir στα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) ή κύτταρα-στόχους του HIV συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων και στα μακροφάγα. Το ενδοκυτταρικό tenofovir στη συνέχεια φωσφορυλιώνεται στον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη διφωσφορικό tenofovir. Το διφωσφορικό tenofovir αναστέλλει την αντιγραφή του HIV μέσω ενσωμάτωσης στο ικό DNA από την RT του HIV, οδηγώντας στον τερματισμό της αλύσου του DNA.

Το tenofovir εμφανίζει δραστηριότητα κατά του ιού HIV-1, HIV-2 και του HBV.

Αντιική δράση *in vitro*

Τα emtricitabine και tenofovir alafenamide επέδειξαν συνεργιστική αντιική δράση στην κυτταρική καλλιέργεια. Δεν παρατηρήθηκε ανταγωνισμός με την emtricitabine ή το tenofovir alafenamide όταν συνδυάστηκαν με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Η αντυϊκή δράση της emtricitabine έναντι εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, στην MAGI CCR5 κυτταρική σειρά και σε PBMCs. Οι τιμές 50% αποτελεσματικής συγκέντρωσης (EC_{50}) για την emtricitabine κυμαίνονταν από 0,0013 έως 0,64 μ M. Η emtricitabine επέδειξε αντυϊκή δράση σε κυτταρική καλλιέργεια κατά των HIV-1 κλάδων A, B, C, D, E, F και G (οι τιμές EC_{50} κυμαίνονταν από 0,007 έως 0,075 μ M) και κατέδειξε ειδική για το στέλεχος δραστηριότητα έναντι του HIV-2 (οι τιμές EC_{50} κυμαίνονταν από 0,007 έως 1,5 μ M).

Η αντυϊκή δράση του tenofovir alafenamide έναντι εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών HIV-1 υπότυπου B αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, PBMCs, πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα και CD4+-T λεμφοκύτταρα. Οι τιμές EC_{50} για το tenofovir alafenamide κυμαίνονταν από 2,0 έως 14,7 nM. Το tenofovir alafenamide επέδειξε αντυϊκή δράση στην κυτταρική καλλιέργεια έναντι όλων των HIV-1 ομάδων (M, N και O), συμπεριλαμβανομένων των υποτύπων A, B, C, D, E, F και G (οι τιμές EC_{50} κυμαίνονταν από 0,10 έως 12,0 nM) και εμφάνισε ειδική για το στέλεχος δραστηριότητα έναντι του HIV-2 (οι τιμές EC_{50} κυμαίνονταν από 0,91 έως 2,63 nM).

Αντοχή

In vitro

Η μειωμένη ευαισθησία στην emtricitabine σχετίζεται με τις μεταλλάξεις M184V/I στην RT του HIV-1.

Τα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στο tenofovir alafenamide εκφράζουν μια K65R μετάλλαξη στην RT του HIV-1· επιπρόσθετα, μια K70E μετάλλαξη στην RT του HIV-1 παρατηρήθηκε παροδικά.

Σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς

Σε μια συγκεντρική ανάλυση πρωτοθεραπευόμενων με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενών που έλαβαν emtricitabine και tenofovir alafenamide (10 mg) χορηγούμενα με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης στις μελέτες Φάσης 3 GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111, διεξήχθη γονοτυπικός έλεγχος σε απομονωθέντα από το πλάσμα στελέχη HIV-1 από όλους τους ασθενείς με HIV-1 RNA \geq 400 αντίγραφα/ml κατά την επιβεβαιωμένη ιολογική αποτυχία, κατά την εβδομάδα 144 ή κατά τη στιγμή της πρόωρης διακοπής του φαρμάκου της μελέτης. Μέχρι την εβδομάδα 144, η ανάπτυξη μίας ή περισσότερων πρωτογενών μεταλλάξεων σχετιζόμενων με την αντοχή στην emtricitabine, στο tenofovir alafenamide ή στο elvitegravir παρατηρήθηκε σε απομονωθέντα στελέχη HIV-1, των 12 εκ των 22 ασθενών με αξιολογήσιμα γονοτυπικά δεδομένα από ζευγαρωμένα κατά την έναρξη και κατά την αποτυχία της θεραπείας με το E/C/F/TAF απομονωθέντα στελέχη (12 από 866 ασθενείς [1,4%]) σε σύγκριση με 12 από 20 απομονωθέντα στελέχη κατά την αποτυχία της θεραπείας από ασθενείς με αξιολογήσιμα γονοτυπικά δεδομένα στην ομάδα με E/C/F/TDF (12 από 867 ασθενείς [1,4%]). Στην ομάδα E/C/F/TAF, οι μεταλλάξεις που εμφανίστηκαν ήταν οι M184V/I (n = 11) και K65R/N (n = 2) στην RT και οι T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) και N155H (n = 2) στην ιντεγκράση. Από τα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 από 12 ασθενείς με ανάπτυξη αντοχής στην ομάδα E/C/F/TDF, οι μεταλλάξεις που εμφανίστηκαν ήταν οι M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) και L210W (n = 1) στην RT και οι E92Q/V (n = 4) και Q148R (n = 2) και N155H/S (n = 3) στην ιντεγκράση. Τα περισσότερα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 των ασθενών και των δύο ομάδων θεραπείας οι οποίοι ανέπτυξαν μεταλλάξεις αντοχής στο elvitegravir στην ιντεγκράση ανέπτυξαν επίσης μεταλλάξεις αντοχής στην emtricitabine στην RT.

Διασταυρούμενη αντοχή σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη, πρωτοθεραπευόμενους ή ιολογικά κατεσταλμένους

Ιοί ανθεκτικοί στην emtricitabine που έφεραν την υποκατάσταση M184V/I, εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη, αλλά διατήρησαν την ευαισθησία τους στη διδανοσίνη, τη σταβουδίνη, το tenofovir και τη ζιδοβουδίνη.

Οι μεταλλάξεις K65R και K70E έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ευαισθησία στο abacavir, τη διδανοσίνη, τη λαμβουδίνη, την emtricitabine και το tenofovir, αλλά διατηρούν την ευαισθησία στη ζιδοβουδίνη.

Ανθεκτικός στα νουκλεοσίδια HIV-1 με T69S μετάλλαξη διπλής παρεμβολής ή με σύμπλεγμα Q151M μεταλλάξεων συμπεριλαμβανομένης της K65R έδειξε μειωμένη ευαισθησία στο tenofovir alafenamide.

Κλινικά δεδομένα

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με το Descovy.

Η κλινική αποτελεσματικότητα του Descovy τεκμηριώθηκε από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με την emtricitabine και το tenofovir alafenamide όταν χορηγήθηκαν με elvitegravir και cobicistat ως το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης E/C/F/TAF.

Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Στις μελέτες GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε emtricitabine 200 mg και tenofovir alafenamide 10 mg (n = 866) μία φορά την ημέρα είτε emtricitabine 200 mg + tenofovir disoproxil (ως fumarate) 245 mg (n = 867) μία φορά την ημέρα και τα δύο χορηγούμενα με elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Η μέση ηλικία ήταν 36 έτη (εύρος: 18-76), 85% ήταν άνδρες, 57% ήταν λευκοί, 25% ήταν μαύροι και 10% ήταν Ασιάτες. Δέκα εννέα τοις εκατό των ασθενών αναγνωρίστηκαν ως ισπανόφωνοι/λατινόφωνοι. Ο μέσος HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 4,5 log₁₀ αντιγράφων/ml (εύρος; 1,3-7,0) και 23% είχαν ιικά φορτία κατά την έναρξη της μελέτης > 100.000 αντίγραφα/ml. Ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 427 κύτταρα/mm³ (εύρος: 0-1.360) και 13% είχαν αριθμό κυττάρων CD4+ < 200 κύτταρα/mm³.

Το E/C/F/TAF επέδειξε στατιστική ανωτερότητα στην επίτευξη HIV-1 RNA < 50 αντιγράφων/ml όταν συγκρίθηκε με το E/C/F/TDF την Εβδομάδα 144. Η διαφορά στο ποσοστό ήταν 4,2% (95% CI: 0,6% έως 7,8%). Οι συγκεντρωτικές εκβάσεις της θεραπείας στις 48 και 144 εβδομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Συγκεντρωτικές ιολογικές εκβάσεις στις μελέτες GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111 κατά τις Εβδομάδες 48 και 144^{a,β}

	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml	92%	90%	84%	80%
Διαφορά θεραπείας	2,0% (95% CI: -0,7% έως 4,7%)		4,2% (95% CI: 0,6% έως 7,8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml^f	4%	4%	5%	4%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παραθύρο Εβδομάδας 48 ή 144	4%	6%	11%	16%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου ^δ	1%	2%	1%	3%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^e	2%	4%	9%	11%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν το φάρμακο της μελέτης	1%	< 1%	1%	1%

	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^ε (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Αναλογία (%) ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml κατά υποκατηγορία				
Ηλικία				
< 50 έτη	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 έτη	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Φύλο				
Ανδρας	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Γυναίκα	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Φυλή				
Μαύρος	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Μη μαύρος	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης				
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100.000 αντίγραφα/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Αριθμός κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη της μελέτης				
< 200 κύτταρα/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 κύτταρα/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
HIV-1 RNA < 20 αντίγραφα/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Διαφορά θεραπείας	0,4% (95% CI: -3,0% έως 3,8%)		5,4% (95% CI: 1,5% έως 9,2%)	

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

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

α Το παράθυρο Εβδομάδας 48 ήταν μεταξύ της Ημέρας 294 και 377 (συμπεριλαμβανομένης)· το παράθυρο Εβδομάδας 144 ήταν μεταξύ της Ημέρας 966 και 1049 (συμπεριλαμβανομένης).

β Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με το HIV-1 RNA κατά την έναρξη (≤ 100.000 αντίγραφα/ml, > 100.000 αντίγραφα/ml έως ≤ 400.000 αντίγραφα/ml ή > 400.000 αντίγραφα/ml), κατά αριθμό κυττάρων CD4+ (< 50 κύτταρα/μl, 50-199 κύτταρα/μl ή ≥ 200 κύτταρα/μl) και κατά περιοχή (Η.Π.Α. ή εκτός Η.Π.Α.).

γ Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν ≥ 50 αντίγραφα/ml στο παράθυρο Εβδομάδας 48 ή 144, ασθενείς που διέκοψαν πρώιμα λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας, ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ), θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας και κατά το χρόνο της διακοπής είχαν ιική τιμή ≥ 50 αντίγραφα/ml.

δ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν λόγω ΑΕ ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 μέχρι το χρονικό παράθυρο, εάν αυτό οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του καθορισμένου παραθύρου.

ε Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ΑΕ, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, απώλεια παρακολούθησης, κ.ο.κ.

Η μέση αύξηση από την έναρξη στον αριθμό κυττάρων CD4+ ήταν 230 κύτταρα/mm³ σε ασθενείς που έλαβαν E/C/F/TAF και 211 κύτταρα/mm³ στους ασθενείς που έλαβαν E/C/F/TDF (p = 0,024) κατά την Εβδομάδα 48 και 326 κύτταρα/mm³ σε ασθενείς που έλαβαν E/C/F/TAF και 305 κύτταρα/mm³ σε ασθενείς που έλαβαν E/C/F/TDF (p = 0,06) κατά την Εβδομάδα 144.

Η κλινική αποτελεσματικότητα του Descovy σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς τεκμηριώθηκε επίσης από μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε με emtricitabine και tenofovir alafenamide (10 mg) όταν χορηγήθηκαν με darunavir (800 mg) και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης (D/C/F/TAF). Στη μελέτη GS-US-299-0102, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε συνδυασμό σταθερής δόσης D/C/F/TAF μία φορά την ημέρα (n = 103) είτε darunavir και cobicistat και emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate μία φορά την ημέρα (n = 50). Οι αναλογίες των ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και < 20 αντίγραφα/ml παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Ιολογικές εκβάσεις στη μελέτη GS-US-299-0102 κατά την Εβδομάδα 24 και 48^α

	Εβδομάδα 24		Εβδομάδα 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat και emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat και emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 50)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml	75%	74%	77%	84%
Διαφορά θεραπείας	3,3% (95% CI: -11,4% έως 18,1%)		-6,2% (95% CI: -19,9% έως 7,4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml^β	20%	24%	16%	12%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο Εβδομάδας 48	5%	2%	8%	4%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου ^γ	1%	0	1%	2%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^δ	4%	2%	7%	2%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν στο φάρμακο της μελέτης	0	0	0	0
HIV-1 RNA < 20 αντίγραφα/ml	55%	62%	63%	76%
Διαφορά θεραπείας	-3,5% (95% CI: -19,8% έως 12,7%)		-10,7% (95% CI: -26,3% έως 4,8%)	

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

α Το παράθυρο Εβδομάδας 48 ήταν μεταξύ της Ημέρας 294 και 377 (συμπεριλαμβανομένης).

β Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν ≥ 50 αντίγραφα/ml στο παράθυρο Εβδομάδας 48, ασθενείς που διέκοψαν πρώιμα λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας, ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ), θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας και κατά το χρόνο της διακοπής είχαν ιική τιμή ≥ 50 αντίγραφα/ml.

γ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν λόγω ΑΕ ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 μέχρι το χρονικό παράθυρο, εάν αυτό οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του καθορισμένου παραθύρου.

δ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ΑΕ, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, απώλεια παρακολούθησης, κ.ο.κ.

Ιολογικά κατεσταλμένοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Στη μελέτη GS-US-311-1089, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλλαγής από emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate σε Descovy, διατηρώντας παράλληλα τον τρίτο αντιρετροϊκό παράγοντα, αξιολογήθηκαν σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη ιολογικά κατεσταλμένων ενηλίκων με HIV-1 λοίμωξη (n = 663). Οι ασθενείς έπρεπε να είναι σταθερά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml) υπό την αγωγή που λάμβαναν κατά την έναρξη για τουλάχιστον 6 μήνες και να έχουν HIV-1 χωρίς μεταλλάξεις αντοχής στην emtricitabine ή στο tenofovir alafenamide πριν από την ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 είτε σε αλλαγή σε Descovy (n = 333), είτε σε παραμονή στην αγωγή τους που περιείχε emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 330). Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με την κατηγορία του τρίτου παράγοντα στην προηγούμενη θεραπευτική τους αγωγή. Κατά την έναρξη, 46% των ασθενών λάμβαναν emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate σε συνδυασμό με έναν ενισχυμένο PI και 54% των ασθενών ελάμβαναν emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate σε συνδυασμό με έναν μη ενισχυμένο τρίτο παράγοντα.

Οι εκβάσεις θεραπείας στη μελέτη GS-US-311-1089 μέχρι 48 και 96 εβδομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Ιολογικές εκβάσεις στη μελέτη GS-US-311-1089 κατά τις Εβδομάδες 48^α και 96^β

	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 96	
	Αγωγή που περιέχει Descovy (n = 333)	Αγωγή που περιέχει emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 330)	Αγωγή που περιέχει Descovy (n = 333)	Αγωγή που περιέχει emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 330)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml	94%	93%	89%	89%
Διαφορά θεραπείας	1,3% (95% CI: -2,5% έως 5,1%)		-0,5% (95% CI: -5,3% έως 4,4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml^γ	< 1%	2%	2%	1%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο Εβδομάδας 48 ή 96	5%	5%	9%	10%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου ^δ	2%	1%	2%	2%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^ε	3%	5%	7%	9%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν το φάρμακο της μελέτης	< 1%	0	0	<1%
Αναλογία (%) ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml κατά την προηγούμενη θεραπευτική αγωγή				
Ενισχυμένοι PI	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Άλλοι τρίτοι παράγοντες	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

PI = αναστολέας πρωτεάσης

α Το παράθυρο Εβδομάδας 48 ήταν μεταξύ της Ημέρας 294 και 377 (συμπεριλαμβανομένης).

β Το παράθυρο Εβδομάδας 96 ήταν μεταξύ της Ημέρας 630 και 713 (συμπεριλαμβανομένης).

γ Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν ≥ 50 αντίγραφα/ml στο παράθυρο Εβδομάδας 48 ή Εβδομάδας 96, ασθενείς που διέκοψαν πρώιμα λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας, ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ), θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας και κατά το χρόνο της διακοπής είχαν ιική τιμή ≥ 50 αντίγραφα/ml.

δ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν λόγω ΑΕ ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 μέχρι το χρονικό παράθυρο, εάν αυτό οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του καθορισμένου παραθύρου.

ε Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ΑΕ, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, απώλεια παρακολούθησης, κ.ο.κ.

Ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία

Στη μελέτη GS-US-292-0112, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των emtricitabine και tenofovir alafenamide αξιολογήθηκαν σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης στην οποία 242 ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min) άλλαξαν σε emtricitabine και tenofovir alafenamide (10 mg) χορηγούμενα με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Οι ασθενείς ήταν ιολογικά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml) για τουλάχιστον 6 μήνες πριν την αλλαγή.

Η μέση ηλικία ήταν 58 έτη (εύρος: 24-82), με 63 ασθενείς (26%) οι οποίοι ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Εβδομήντα εννέα τοις εκατό ήταν άνδρες, 63% ήταν λευκοί, 18% ήταν μαύροι και 14% ήταν Ασιάτες. Δέκα τρία τοις εκατό των ασθενών αναγνωρίστηκαν ως ισπανόφωνοι/λατινόφωνοι. Κατά την έναρξη, ο διάμεσος eGFR ήταν 56 ml/min και 33% των ασθενών είχαν eGFR από 30 έως 49 ml/min. Ο μέσος

αριθμός κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 664 κύτταρα/mm³ (εύρος: 126-1.813). Κατά την Εβδομάδα 96, 88,4% (214/242 ασθενείς) διατήρησαν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml μετά την αλλαγή σε emtricitabine και tenofovir alafenamide χορηγούμενα με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης.

Μεταβολές στις μετρήσεις οστικής πυκνότητας

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, τα emtricitabine και tenofovir alafenamide χορηγούμενα με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης συσχετίστηκαν με μικρότερες μειώσεις στην οστική πυκνότητα (ΟΠ) σε σύγκριση με το E/C/F/TDF για 144 εβδομάδες θεραπείας, όπως αυτή μετρήθηκε με ανάλυση απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DXA) ισχίου (μέση μεταβολή: -0,8% σε σύγκριση με -3,4%, p < 0,001) και οσφυϊκής μοίρας (μέση μεταβολή: -0,9% σε σύγκριση με -3,0%, p < 0,001). Σε μια ξεχωριστή μελέτη, τα emtricitabine και tenofovir alafenamide χορηγούμενα με darunavir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης συσχετίστηκαν επίσης με μικρότερες μειώσεις στην ΟΠ (όπως αυτή μετρήθηκε με ανάλυση DXA ισχίου και οσφυϊκής μοίρας) για 48 εβδομάδες θεραπείας σε σύγκριση με τα darunavir, cobicistat, emtricitabine και tenofovir disoproxil fumarate.

Σε μια μελέτη με ιολογικά κατεσταλμένους ενήλικες ασθενείς, βελτιώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των 96 εβδομάδων μετά την αλλαγή από μια αγωγή που περιείχε TDF σε αγωγή με Descovy σε σύγκριση με τις ελάχιστες μεταβολές που παρατηρήθηκαν με τη διατήρηση της αγωγής που περιείχε TDF όπως αυτές μετρήθηκαν με ανάλυση DXA ισχίου (μέση μεταβολή από την έναρξη θεραπείας 1,9% σε σύγκριση με -0,3%, p < 0,001) και οσφυϊκής μοίρας (μέση μεταβολή από την έναρξη θεραπείας 2,2% σε σύγκριση με -0,2%, p < 0,001).

Μεταβολές στις μετρήσεις της νεφρικής λειτουργίας

Σε μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, τα emtricitabine και tenofovir alafenamide χορηγούμενα με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης για 144 εβδομάδες συσχετίστηκαν με μικρότερη επίπτωση στις παραμέτρους νεφρικής ασφάλειας (όπως μετρήθηκαν μετά από 144 εβδομάδες θεραπείας μέσω του eGFR_{CG} και του λόγου πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων και μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας μέσω του λόγου λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων) σε σύγκριση με το E/C/F/TDF. Για 144 εβδομάδες θεραπείας, κανένας ασθενής δεν διέκοψε το E/C/F/TAF λόγω νεφρικής ανεπιθύμητης ενέργειας εμφανιζόμενης λόγω της θεραπείας σε σύγκριση με τους 12 ασθενείς που διέκοψαν το E/C/F/TDF (p < 0,001).

Σε μια ξεχωριστή μελέτη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, τα emtricitabine και tenofovir alafenamide χορηγούμενα με darunavir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης συσχετίστηκαν με μικρότερη επίπτωση στις παραμέτρους νεφρικής ασφάλειας για 48 εβδομάδες θεραπείας σε σύγκριση με τα darunavir και cobicistat χορηγούμενα με emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στη μελέτη GS-US-292-0106, η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική των emtricitabine και tenofovir alafenamide αξιολογήθηκαν σε μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης στην οποία 50 πρωτοθεραπευόμενοι έφηβοι με HIV-1 λοίμωξη έλαβαν emtricitabine και tenofovir alafenamide (10 mg) χορηγούμενα με elvitegravir και cobicistat ως δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης. Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 15 έτη (εύρος: 12-17) και κατά 56% ήταν θήλεις, 12% ήταν Ασιάτες και 88% ήταν μαύροι. Κατά την έναρξη, η διάμεση τιμή HIV-1 RNA πλάσματος ήταν 4,7 log₁₀ αντιγράφων/ml, ο διάμεσος αριθμός κυττάρων CD4+ ήταν 456 κύτταρα/mm³ (εύρος: 95-1.110) και το διάμεσο CD4+% ήταν 23% (εύρος: 7-45%). Συνολικά, 22% είχαν HIV-1 RNA πλάσματος > 100.000 αντίγραφα/ml κατά την έναρξη. Στις 48 εβδομάδες, 92% (46/50) πέτυχαν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml, παρόμοιο με τα ποσοστά ανταπόκρισης στις μελέτες των πρωτοθεραπευόμενων ενηλίκων με HIV-1 λοίμωξη. Η μέση αύξηση από την έναρξη στον αριθμό κυττάρων CD4+ κατά την Εβδομάδα 48 ήταν 224 κύτταρα/mm³. Δεν ανιχνεύθηκε εμφανιζόμενη αντοχή στο E/C/F/TAF μέχρι την Εβδομάδα 48.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Descovy σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού

πληθυσμού στη θεραπεία της HIV-1 λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η emtricitabine απορροφάται ταχέως και εκτεταμένα μετά την από του στόματος χορήγηση με ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να παρατηρούνται 1 έως 2 ώρες μετά τη δόση. Μετά την από του στόματος χορήγηση πολλαπλών δόσεων emtricitabine σε 20 άτομα με HIV-1 λοίμωξη, οι ανώτατες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα (μέση \pm SD) της emtricitabine (C_{max}) ήταν $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$ και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου σε ένα δοσολογικό διάστημα 24 ωρών (AUC) ήταν $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Η μέση κατώτατη συγκέντρωση σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα 24 ώρες μετά τη δόση ήταν ίση με ή μεγαλύτερη από τη μέση *in vitro* τιμή IC₉₀ για τη δραστηριότητα κατά του HIV-1.

Η συστηματική έκθεση στην emtricitabine δεν επηρεάστηκε όταν η emtricitabine χορηγήθηκε με τροφή.

Μετά τη χορήγηση τροφής σε υγιή άτομα, ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρήθηκαν περίπου 1 ώρα μετά τη δόση για το tenofovir alafenamide χορηγούμενο ως F/TAF (25 mg) ή E/C/F/TAF (10 mg). Η μέση C_{max} και AUC_{last} (μέση \pm SD) υπό συνθήκες πρόσληψης τροφής μετά από μια εφάπαξ δόση 25 mg του tenofovir alafenamide χορηγούμενη στο Descovy ήταν $0,21 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ και $0,25 \pm 0,11$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, αντίστοιχα. Η μέση C_{max} και AUC_{last} μετά από μια εφάπαξ δόση 10 mg του tenofovir alafenamide χορηγούμενη στο E/C/F/TAF ήταν $0,21 \pm 0,10$ $\mu\text{g/ml}$ και $0,25 \pm 0,08$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, αντίστοιχα.

Σε σχέση με τις συνθήκες νηστείας, η χορήγηση του tenofovir alafenamide με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (~800 kcal, 50% λιπαρά) είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση στην C_{max} του tenofovir alafenamide (15-37%) και μια αύξηση στην AUC_{last} (17-77%).

Κατανομή

Η *in vitro* σύνδεση της emtricitabine με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν < 4% και η ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση στο εύρος 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$. Στην ανώτατη συγκέντρωση στο πλάσμα, ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης στο πλάσμα προς τη συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα ήταν ~1,0 και ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης στο σπέρμα προς τη συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα ήταν ~4,0.

Η *in vitro* σύνδεση του tenofovir με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι < 0,7% και είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση στο εύρος 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. Η *ex vivo* σύνδεση του tenofovir alafenamide με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος σε δείγματα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν περίπου 80%.

Βιομετασχηματισμός

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η emtricitabine δεν είναι αναστολέας των ανθρώπινων ενζύμων CYP. Μετά τη χορήγηση [¹⁴C]-emtricitabine, πλήρης ανάκτηση της δόσης της emtricitabine επετεύχθη στα ούρα (~86%) και στα κόπρανα (~14%). Το 13% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως τρεις θεωρούμενοι μεταβολίτες. Ο βιομετασχηματισμός της emtricitabine περιλαμβάνει την οξείδωση του δακτυλίου των θειολών και τον σχηματισμό των 3'-sulfoxide διαστερομερών (~9% της δόσης) και τη σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ για να σχηματίσει το 2'-O-γλυκουρονίδιο (~4% της δόσης). Δεν αναγνωρίστηκαν άλλοι μεταβολίτες.

Ο μεταβολισμός είναι μια κύρια οδός αποβολής για το tenofovir alafenamide στους ανθρώπους, αντιπροσωπεύοντας > 80% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης. *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι το tenofovir alafenamide μεταβολίζεται σε tenofovir (κύριος μεταβολίτης) από την

καθεψίνη Α στα PBMCs (συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων και άλλων κυττάρων-στόχων του HIV) και στα μακροφάγα και από την καρβοξυλοεστεράση-1 στα ηπατοκύτταρα. *In vivo*, το tenofovir alafenamide υδρολύεται εντός των κυττάρων σχηματίζοντας tenofovir (κύριος μεταβολίτης), το οποίο φωσφορυλιώνεται στον ενεργό μεταβολίτη διφωσφορικό tenofovir. Στις κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, μια από του στόματος δόση 10 mg tenofovir alafenamide (χορηγούμενη με emtricitabine και elvitegravir και cobicistat) είχε ως αποτέλεσμα να επιτευχθούν συγκεντρώσεις του διφωσφορικού tenofovir > 4 φορές υψηλότερες στα PBMCs και > 90% χαμηλότερες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα σε σύγκριση με μια από του στόματος δόση 245 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate) (χορηγούμενη με emtricitabine και elvitegravir και cobicistat).

In vitro, το tenofovir alafenamide δε μεταβολίζεται από το CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6. Το tenofovir alafenamide μεταβολίζεται ελάχιστα από το CYP3A4. Κατά τη συγχορήγηση με το efavirenz, το οποίο είναι ένας μέτριας ισχύος επαγωγέας του CYP3A, η έκθεση στο tenofovir alafenamide δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Μετά τη χορήγηση του tenofovir alafenamide, η [¹⁴C]-ραδιενέργεια πλάσματος επέδειξε χρονοεξαρτώμενο προφίλ με το tenofovir alafenamide να είναι το πιο άφθονο είδος στις πρώτες λίγες ώρες και το ουρικό οξύ κατά την υπόλοιπη περίοδο.

Αποβολή

Η emtricitabine απεκκρίνεται πρωταρχικά μέσω των νεφρών με πλήρη ανάκτηση της δόσης από τα ούρα (περίπου το 86%) και στα κόπρανα (περίπου το 14%). Το 13% της δόσης της emtricitabine ανακτήθηκε στα ούρα με τη μορφή τριών μεταβολιτών. Ο μέσος όρος της συστηματικής κάθαρσης της emtricitabine ήταν 307 ml/min. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της emtricitabine ήταν περίπου 10 ώρες.

Η νεφρική απέκκριση του αναλλοίωτου tenofovir alafenamide αποτελεί δευτερεύουσα οδό με < 1% της δόσης να αποβάλλεται στα ούρα. Το tenofovir alafenamide αποβάλλεται κυρίως μετά από μεταβολισμό σε tenofovir. Το tenofovir alafenamide και το tenofovir έχουν διάμεση ημίσεια ζωή στο πλάσμα 0,51 και 32,37 ώρες, αντίστοιχα. Το tenofovir αποβάλλεται από το σώμα από τους νεφρούς μέσω πειραματικής διήθησης και ενεργής σωληναριακής απέκκρισης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικία, φύλο και εθνικότητα

Δεν έχει εντοπισθεί κλινικά σημαντική διαφοροποίηση στη φαρμακοκινητική όσον αφορά στην ηλικία, στο φύλο ή στην εθνικότητα για την emtricitabine ή το tenofovir alafenamide.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι εκθέσεις στα emtricitabine και tenofovir alafenamide (χορηγούμενα με elvitegravir και cobicistat) που επετεύχθησαν σε 24 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών οι οποίοι έλαβαν emtricitabine και tenofovir alafenamide χορηγούμενα με elvitegravir και cobicistat στη μελέτη GS-US-292-0106 ήταν παρόμοιες με τις εκθέσεις που επετεύχθησαν σε πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Φαρμακοκινητική των emtricitabine και tenofovir alafenamide σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή εφήβους και ενήλικες

	Έφηβοι			Ενήλικες		
	FTC ^α	TAF ^β	TFV ^β	FTC ^α	TAF ^γ	TFV ^γ
AUC_{tau} (ng•h/ml)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^β	Δ/ εφαρμ.	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	Δ/ εφαρμ.	10,6 (28,5)

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

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

Δ/εφαρμ. = δεν εφαρμόζεται

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (%CV).

α n = 24 έφηβοι (GS-US-292-0106), n = 19 ενήλικες (GS-US-292-0102)

β n = 23 έφηβοι (GS-US-292-0106, πληθυσμιακή ΦΚ ανάλυση)

γ n = 539 (TAF) ή 841 (TFV) ενήλικες (GS-US-292-0111 και GS-US-292-0104, πληθυσμιακή ΦΚ ανάλυση)

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του tenofovir alafenamide ή του tenofovir μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη CrCl > 15 αλλά < 30 ml/min) στις μελέτες του tenofovir alafenamide. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα σχετικά με το tenofovir alafenamide σε ασθενείς με εκτιμώμενη CrCl < 15 ml/min. Η μέση συστηματική έκθεση στην emtricitabine ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30 ml/min) (33,7 μg•h/ml) από ό,τι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (11,8 μg•h/ml).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της emtricitabine δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία. Εντούτοις, η emtricitabine δε μεταβολίζεται σημαντικά από τα ηπατικά ένζυμα, συνεπώς οι επιπτώσεις της ηπατικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να είναι περιορισμένες.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική του tenofovir alafenamide ή του μεταβολίτη του tenofovir σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, οι συνολικές συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide και του tenofovir στο πλάσμα είναι χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Μετά από διόρθωση για την πρωτεϊνική δέσμευση, οι συγκεντρώσεις του μη δεσμευμένου (ελεύθερου) tenofovir alafenamide στο πλάσμα σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και σε φυσιολογική ηπατική λειτουργία είναι παρόμοιες.

Συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή/και ηπατίτιδας C

Η φαρμακοκινητική της emtricitabine και του tenofovir alafenamide δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HBV ή/και HCV λοίμωξη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την emtricitabine δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Η emtricitabine έχει καταδείξει χαμηλή ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση σε ποντικούς και αρουραίους.

Οι μη κλινικές μελέτες του tenofovir alafenamide σε αρουραίους και σκύλους αποκάλυψαν ότι τα οστά και οι νεφροί είναι τα κύρια όργανα-στόχοι τοξικότητας. Η οστική τοξικότητα παρατηρήθηκε ως ελάττωση της ΟΠ σε αρουραίους και σκύλους σε εκθέσεις στο tenofovir τουλάχιστον τέσσερις φορές μεγαλύτερες από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση του Descovy. Μια ελάχιστη διήθηση ιστιοκυττάρων ήταν παρούσα στον οφθαλμό σε σκύλους σε εκθέσεις στο tenofovir alafenamide και

στο tenofovir περίπου 4 και 17 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση του Descovy.

Το tenofovir alafenamide δεν ήταν μεταλλαξιγόνο ή μιτογόνο σε συμβατικές δοκιμασίες γονοτοξικότητας.

Λόγω του ότι υπάρχει χαμηλότερη έκθεση του tenofovir σε αρουραίους και ποντικούς μετά τη χορήγηση του tenofovir alafenamide σε σύγκριση με το tenofovir disoproxil fumarate, μελέτες καρκινογένεσης και μια περι- και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους διενεργήθηκαν μόνο με το tenofovir disoproxil fumarate. Δεν αποκαλύφθηκε ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο στις συμβατικές μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, το tenofovir disoproxil fumarate μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε μια περι- και μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο

Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξείδιο του τιτανίου
Μακρογόλη 3350
Talc
Indigo carmine aluminium lake E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πώμα ασφαλείας για παιδιά συνεχούς σπειρώματος φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο, επενδυμένο με αλουμινένιο φύλλο ενεργοποιημένο με επαγωγή, που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε φιάλη περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος και πολυεστερικό σπείρωμα.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Απριλίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙΟΥ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Descovy 200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg emtricitabine και tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 10 mg tenofovir alafenamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Intl Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1099/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1099/002 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Descovy 200 mg/10 mg [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙΟΥ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Descovy 200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg emtricitabine και tenofovir alafenamide fuamarate που ισοδυναμεί με 25 mg tenofovir alafenamide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. **Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.**

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Intl Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1099/003 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/16/1099/004 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Descovy 200 mg/25 mg [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Descovy 200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία emtricitabine/ tenofovir alafenamide

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Descovy και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Descovy
3. Πώς να πάρετε το Descovy
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Descovy
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Descovy και ποια είναι η χρήση του

Το Descovy περιέχει δύο δραστικές ουσίες:

- **emtricitabine**, ένα αντιρετροϊκό φάρμακο ενός τύπου γνωστού ως νουκλεοσιδικού αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)
- **tenofovir alafenamide**, ένα αντιρετροϊκό φάρμακο ενός τύπου γνωστού ως νουκλεοτιδικού αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI)

Το Descovy αποκλείει τη δράση του ενζύμου ανάστροφη μεταγραφάση, το οποίο είναι απαραίτητο για τον πολλαπλασιασμό του ιού. Το Descovy επομένως μειώνει την ποσότητα του HIV στο σώμα σας.

Το Descovy σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα προορίζεται για τη **θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας 1 (HIV-1)** σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, βάρους τουλάχιστον 35 kg.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Descovy

Μην πάρετε το Descovy:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην **emtricitabine**, στο **tenofovir alafenamide** ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πρέπει να βρίσκεστε υπό τη φροντίδα του γιατρού σας για όσο χρονικό διάστημα παίρνετε το Descovy.

Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους. Το φάρμακο αυτό δε θεραπεύει την HIV λοίμωξη. Ενώ λαμβάνετε το Descovy, μπορεί να αναπτύξετε ακόμη λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Descovy:

- **Αν έχετε πρόβλημα με το ήπαρ σας ή αν έχετε πάθει ηπατική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας.** Ασθενείς με ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C, οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, ο γιατρός σας θα κρίνει με προσοχή σχετικά με το ποιο είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα για σας.

Αν έχετε ηπατίτιδα Β, τα ηπατικά προβλήματα μπορεί να επιδεινωθούν αφού σταματήσετε να παίρνετε το Descovy. Μη σταματήσετε να παίρνετε το Descovy χωρίς να μιλήσετε στον γιατρό σας: βλ. παράγραφο 3, *Μην σταματήσετε να παίρνετε το Descovy.*

- Ο γιατρός σας ενδέχεται να μη συνταγογραφήσει το Descovy σε σας εάν ο ιός έχει μία K65R μετάλλαξη.

Ενώσω παίρνετε το Descovy

Αφού ξεκινήσετε να παίρνετε το Descovy, να είστε προσεκτικοί για:

- **Σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης**
- **Πόνο των αρθρώσεων, δυσκαμψία ή προβλήματα στα οστά**

→ **Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.** Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.*

Αν και δεν έχουν παρατηρηθεί νεφρικά προβλήματα με το Descovy, υπάρχει πιθανότητα να παρουσιάσετε νεφρικά προβλήματα εάν παίρνετε το Descovy για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας 11 ετών ή κάτω ή βάρους μικρότερου από 35 kg. Η χρήση του Descovy σε παιδιά ηλικίας 11 ετών ή κάτω δεν έχει ακόμα μελετηθεί.

Άλλα φάρμακα και Descovy

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το Descovy μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του Descovy ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να μεταβληθούν. Αυτό μπορεί να κάνει τα φάρμακα να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας.

Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β:

Δεν πρέπει να πάρετε το Descovy με φάρμακα που περιέχουν:

- **tenofovir disoproxil**
- **λαμβουδίνη**
- **adefovir dipivoxil**

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε οποιαδήποτε από αυτά τα φάρμακα.

Άλλοι τύποι φαρμάκων:

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- **αντιβιοτικά**, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, που περιέχουν:
 - ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη και ριφαπεντίνη
- **αντικα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C:**
 - τελαπρεβίρη και μποσεπρεβίρη
- **αντικα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV:**
 - emtricitabine και tipranavir
- **αντιεπιληπτικά**, χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας, όπως:
 - καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη
- **βότανα** που χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση της κατάθλιψης και του άγχους που περιέχουν:
 - St. John's wort (*Hypericum perforatum* / υπερικό / βαλσαμόχορτο)

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε αυτά ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα.** Μη σταματήσετε τη θεραπεία σας χωρίς να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

- Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- **Χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη** ενόσω παίρνετε το Descovy.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο εάν είστε έγκυος.

Εάν έχετε λάβει το Descovy κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας. Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν NRTIs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος της προστασίας από τον HIV υπερέχει του κινδύνου ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Descovy. Αυτό απαιτείται διότι μία από τις δραστικές ουσίες του φαρμάκου αυτού απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός δε συνιστάται έτσι ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση του HIV στο νεογνό μέσω του γάλακτος.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Descovy μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Αν νιώσετε ζάλη όταν παίρνετε Descovy, μην οδηγείτε και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Descovy

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι:

Ενήλικες: ένα δισκίο την ημέρα, μαζί με ή χωρίς φαγητό

Έφηβοι 12 ετών και άνω, βάρους τουλάχιστον 35 kg: ένα δισκίο την ημέρα μαζί με ή χωρίς φαγητό

Μη μασάτε, σπάζετε ή χωρίζετε το δισκίο.

Πάντοτε να παίρνετε τη δόση που σας συνέστησε ο γιατρός σας. Έτσι θα εξασφαλίσετε ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και θα μειώσετε την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στην αγωγή. Μην αλλάξετε τη δοσολογία χωρίς την εντολή του γιατρού σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Descovy από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Descovy από τη συνιστώμενη, μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών αυτού του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).

Συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε να δείξετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Descovy

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε καμία δόση Descovy.

Εάν παραλείψετε κάποια δόση:

- **Εάν το παρατηρήσετε εντός 18 ωρών** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Descovy, πρέπει να πάρετε το δισκίο όσο το δυνατόν γρηγορότερα. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση όπως συνήθως.
- **Εάν το παρατηρήσετε μετά από 18 ώρες ή περισσότερο** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Descovy, τότε μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη της ώρα.

Αν κάνετε εμετό μέσα σε 1 ώρα από τη λήψη του Descovy, πάρτε ένα άλλο δισκίο.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Descovy

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Descovy χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Η διακοπή του Descovy μπορεί να επηρεάσει σοβαρά το πόσο καλά θα λειτουργήσει μια μελλοντική θεραπεία. Εάν το Descovy διακοπεί για οποιονδήποτε λόγο, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε ξανά τα δισκία Descovy.

Όταν το απόθεμά σας του Descovy αρχίζει να εξαντλείται, προμηθευθείτε επιπλέον φάρμακο από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό διότι η ποσότητα του ιού μπορεί να αρχίσει να αυξάνεται εάν το φάρμακο διακοπεί ακόμα και για μικρό χρονικό διάστημα. Η νόσος μπορεί τότε να γίνει δυσκολότερο να αντιμετωπιστεί.

Αν έχετε μαζί HIV λοίμωξη και ηπατίτιδα Β, είναι πολύ σημαντικό να μη διακόψετε να παίρνετε το Descovy χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Πιθανόν να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, η διακοπή της αγωγής πιθανόν να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της ηπατίτιδας, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** αν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της αγωγής, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με τη λοίμωξη από ηπατίτιδα Β.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας

- **Οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και οι οποίοι είχαν ευκαιριακές λοιμώξεις στο παρελθόν (λοιμώξεις που εμφανίζονται σε άτομα με αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα), σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν λίγο μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας. Πιστεύεται ότι αυτά τα συμπτώματα οφείλονται σε μια βελτίωση στην ανοσολογική απάντηση του σώματος, η οποία επιτρέπει στο σώμα να καταπολεμήσει λοιμώξεις που μπορεί να ήταν παρούσες χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
 - **Αυτοάνοσες διαταραχές** (το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή σωματικό ιστό), μπορεί επίσης να εμφανιστούν αφού αρχίσετε να παίρνετε φάρμακα για την HIV λοίμωξής σας. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Προσέχετε για οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως:
 - μυϊκή αδυναμία
 - αδυναμία που αρχίζει από τα χέρια και πόδια και προχωρεί προς τα πάνω στον κορμό του σώματος
 - αίσθημα παλμών, μυϊκό τρόμο ή υπερκινητικότητα
- **Εάν παρατηρήσετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται παραπάνω, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- μη φυσιολογικά όνειρα
- πονοκέφαλο
- ζάλη
- διάρροια
- έμετος
- στομαχικός πόνος
- αέρια (μετεωρισμός)
- εξάνθημα
- κόπωση

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα (αναιμία)
- προβλήματα στην πέψη που έχουν ως αποτέλεσμα δυσφορία μετά από τα γεύματα (δυσπεψία)
- πρήξιμο στο πρόσωπο, χείλη, γλώσσα ή λαιμό (αγγειοοίδημα)
- κνησμός
- πόνος των αρθρώσεων (αρθραλγία)

→ **Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας του HIV

Η συχνότητα των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δε μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

- **Προβλήματα με τα οστά.** Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν συνδυασμό αντιρετροϊκών φαρμάκων όπως το Descovy μπορεί να αναπτύξουν μια πάθηση των οστών που ονομάζεται *οστεονέκρωση* (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η μακροχρόνια λήψη φαρμάκων αυτού του τύπου, η λήψη κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η ύπαρξη πολύ αδύναμου ανοσοποιητικού συστήματος και η παχυσαρκία μπορεί να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της πάθησης. Τα σημεία της οστεονέκρωσης είναι:
 - δυσκαμψία αρθρώσεων
 - ενοχλήσεις και πόνοι των αρθρώσεων (ιδιαίτερα στο ισχίο, γόνατα και ώμο)
 - δυσκολία στην κίνηση

→ Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Descovy

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Descovy

Οι δραστικές ουσίες είναι η emtricitabine και το tenofovir alafenamide. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Descovy περιέχει 200 mg emtricitabine και tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 10 mg tenofovir alafenamide.

Τα άλλα συστατικά είναι

Πυρήνας δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη, στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη με υμένιο:

Πολυβινυλική αλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου, μακρογόλη 3350, talc, iron oxide black (E172).

Εμφάνιση του Descovy και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Descovy είναι επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, γκρι χρώματος και ορθογώνιου σχήματος που φέρουν στη μία τους πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «GSI» και στην άλλη τους πλευρά την ένδειξη «210».

Το Descovy παρέχεται σε φιάλες των 30 δισκίων (με αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος που πρέπει να παραμένει μέσα στη φιάλη για να βοηθήσει στην προστασία των δισκίων σας). Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό φακελλίσκο ή δοχείο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Ηνωμένο Βασίλειο

Παρασκευαστής:

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Danmark

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

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825 999

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}> <{μήνας EEEE}>.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Descovy 200 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία emtricitabine/ tenofovir alafenamide

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Descovy και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Descovy
3. Πώς να πάρετε το Descovy
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Descovy
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Descovy και ποια είναι η χρήση του

Το Descovy περιέχει δύο δραστικές ουσίες:

- **emtricitabine**, ένα αντιρετροϊκό φάρμακο ενός τύπου γνωστού ως νουκλεοσιδικού αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)
- **tenofovir alafenamide**, ένα αντιρετροϊκό φάρμακο ενός τύπου γνωστού ως νουκλεοτιδικού αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI)

Το Descovy αποκλείει τη δράση του ενζύμου ανάστροφη μεταγραφάση, το οποίο είναι απαραίτητο για τον πολλαπλασιασμό του ιού. Το Descovy επομένως μειώνει την ποσότητα του HIV στο σώμα σας.

Το Descovy σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα προορίζεται για τη **θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας 1 (HIV-1)** σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, βάρους τουλάχιστον 35 kg.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Descovy

Μην πάρετε το Descovy:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην **emtricitabine**, στο **tenofovir alafenamide** ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πρέπει να βρίσκεστε υπό τη φροντίδα του γιατρού σας για όσο χρονικό διάστημα παίρνετε το Descovy.

Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους. Το φάρμακο αυτό δε θεραπεύει την HIV λοίμωξη. Ενώ λαμβάνετε το Descovy, μπορεί να αναπτύξετε ακόμη λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Descovy:

- **Αν έχετε πρόβλημα με το ήπαρ σας ή αν έχετε πάθει ηπατική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας.** Ασθενείς με ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C, οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, ο γιατρός σας θα κρίνει με προσοχή σχετικά με το ποιο είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα για σας.

Αν έχετε ηπατίτιδα Β, τα ηπατικά προβλήματα μπορεί να επιδεινωθούν αφού σταματήσετε να παίρνετε το Descovy. Μη σταματήσετε να παίρνετε το Descovy χωρίς να μιλήσετε στον γιατρό σας: βλ. παράγραφο 3, *Μην σταματήσετε να παίρνετε το Descovy.*

- Ο γιατρός σας ενδέχεται να μη συνταγογραφήσει το Descovy σε σας εάν ο ιός έχει μία K65R μετάλλαξη.

Ενώσω παίρνετε το Descovy

Αφού ξεκινήσετε να παίρνετε το Descovy, να είστε προσεκτικοί για:

- **Σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης**
- **Πόνο των αρθρώσεων, δυσκαμψία ή προβλήματα στα οστά**

→ **Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.** Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.*

Αν και δεν έχουν παρατηρηθεί νεφρικά προβλήματα με το Descovy, υπάρχει πιθανότητα να παρουσιάσετε νεφρικά προβλήματα εάν παίρνετε το Descovy για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας 11 ετών ή κάτω ή βάρους μικρότερου από 35 kg. Η χρήση του Descovy σε παιδιά ηλικίας 11 ετών ή κάτω δεν έχει ακόμα μελετηθεί.

Άλλα φάρμακα και Descovy

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το Descovy μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του Descovy ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να μεταβληθούν. Αυτό μπορεί να κάνει τα φάρμακα να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας.

Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β:

Δεν πρέπει να πάρετε το Descovy με φάρμακα που περιέχουν:

- **tenofovir disoproxil**
- **λαμβουδίνη**
- **adefovir dipivoxil**

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε οποιαδήποτε από αυτά τα φάρμακα.

Άλλοι τύποι φαρμάκων:

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- **αντιβιοτικά**, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, που περιέχουν:
 - ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη και ριφαπεντίνη
- **αντικα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C:**
 - τελαπρεβίρη και μποσεπρεβίρη
- **αντικα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV:**
 - emtricitabine και tipranavir
- **αντιεπιληπτικά**, χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας, όπως:
 - καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη
- **βότανα** που χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση της κατάθλιψης και του άγχους που περιέχουν:
 - St. John's wort (*Hypericum perforatum* / υπερικό / βαλσαμόχορτο)

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε αυτά ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα.** Μη σταματήσετε τη θεραπεία σας χωρίς να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

- Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- **Χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη** ενόσω παίρνετε το Descovy.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο εάν είστε έγκυος.

Εάν έχετε λάβει το Descovy κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας. Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν NRTIs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος της προστασίας από τον HIV υπερέχει του κινδύνου ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Descovy. Αυτό απαιτείται διότι μία από τις δραστικές ουσίες του φαρμάκου αυτού απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός δε συνιστάται έτσι ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση του HIV στο νεογνό μέσω του γάλακτος.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Descovy μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Αν νιώσετε ζάλη όταν παίρνετε Descovy, μην οδηγείτε και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Descovy

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι:

Ενήλικες: ένα δισκίο την ημέρα, μαζί με ή χωρίς φαγητό

Έφηβοι 12 ετών και άνω, βάρους τουλάχιστον 35 kg: ένα δισκίο την ημέρα μαζί με ή χωρίς φαγητό

Μη μασάτε, σπάζετε ή χωρίζετε το δισκίο.

Πάντοτε να παίρνετε τη δόση που σας συνέστησε ο γιατρός σας. Έτσι θα εξασφαλίσετε ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και θα μειώσετε την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στην αγωγή. Μην αλλάξετε τη δοσολογία χωρίς την εντολή του γιατρού σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Descovy από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Descovy από τη συνιστώμενη, μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών αυτού του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).

Συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε να δείξετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Descovy

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε καμία δόση Descovy.

Εάν παραλείψετε κάποια δόση:

- **Εάν το παρατηρήσετε εντός 18 ωρών** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Descovy, πρέπει να πάρετε το δισκίο όσο το δυνατόν γρηγορότερα. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση όπως συνήθως.
- **Εάν το παρατηρήσετε μετά από 18 ώρες ή περισσότερο** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Descovy, τότε μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη της ώρα.

Αν κάνετε εμετό μέσα σε 1 ώρα από τη λήψη του Descovy, πάρτε ένα άλλο δισκίο.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Descovy

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Descovy χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Η διακοπή του Descovy μπορεί να επηρεάσει σοβαρά το πόσο καλά θα λειτουργήσει μια μελλοντική θεραπεία. Εάν το Descovy διακοπεί για οποιονδήποτε λόγο, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε ξανά τα δισκία Descovy.

Όταν το απόθεμά σας του Descovy αρχίζει να εξαντλείται, προμηθευθείτε επιπλέον φάρμακο από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό διότι η ποσότητα του ιού μπορεί να αρχίσει να αυξάνεται εάν το φάρμακο διακοπεί ακόμα και για μικρό χρονικό διάστημα. Η νόσος μπορεί τότε να γίνει δυσκολότερο να αντιμετωπιστεί.

Εάν έχετε μαζί HIV λοίμωξη και ηπατίτιδα Β, είναι πολύ σημαντικό να μη διακόψετε να παίρνετε το Descovy χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Πιθανόν να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, η διακοπή της αγωγής πιθανόν να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της ηπατίτιδας, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** αν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της αγωγής, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με τη λοίμωξη από ηπατίτιδα Β.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας

- **Οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και οι οποίοι είχαν ευκαιριακές λοιμώξεις στο παρελθόν (λοιμώξεις που εμφανίζονται σε άτομα με αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα), σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν λίγο μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας. Πιστεύεται ότι αυτά τα συμπτώματα οφείλονται σε μια βελτίωση στην ανοσολογική απάντηση του σώματος, η οποία επιτρέπει στο σώμα να καταπολεμήσει λοιμώξεις που μπορεί να ήταν παρούσες χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
 - **Αυτοάνοσες διαταραχές** (το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή σωματικό ιστό), μπορεί επίσης να εμφανιστούν αφού αρχίσετε να παίρνετε φάρμακα για την HIV λοίμωξή σας. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Προσέχετε για οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως:
 - μυϊκή αδυναμία
 - αδυναμία που αρχίζει από τα χέρια και πόδια και προχωρεί προς τα πάνω στον κορμό του σώματος
 - αίσθημα παλμών, μυϊκό τρόμο ή υπερκινητικότητα
- **Εάν παρατηρήσετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται παραπάνω, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- μη φυσιολογικά όνειρα
- πονοκέφαλο
- ζάλη
- διάρροια
- έμετος
- στομαχικός πόνος
- αέρια (μετεωρισμός)
- εξάνθημα
- κόπωση

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα (αναιμία)
- προβλήματα στην πέψη που έχουν ως αποτέλεσμα δυσφορία μετά από τα γεύματα (δυσπεψία)
- πρήξιμο στο πρόσωπο, χείλη, γλώσσα ή λαιμό (αγγειοίδημα)
- κνησμός
- πόνος των αρθρώσεων (αρθραλγία)

→ **Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας του HIV

Η συχνότητα των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δε μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

- **Προβλήματα με τα οστά.** Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν συνδυασμό αντιρετροϊκών φαρμάκων όπως το Descovy μπορεί να αναπτύξουν μια πάθηση των οστών που ονομάζεται *οστεονέκρωση* (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η μακροχρόνια λήψη φαρμάκων αυτού του τύπου, η λήψη κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η ύπαρξη πολύ αδύναμου ανοσοποιητικού συστήματος και η παχυσαρκία μπορεί να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της πάθησης. Τα σημεία της οστεονέκρωσης είναι:
 - δυσκαμψία αρθρώσεων
 - ενοχλήσεις και πόνοι των αρθρώσεων (ιδιαίτερα στο ισχίο, γόνατα και ώμο)
 - δυσκολία στην κίνηση

→ Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Descovy

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Descovy

Οι δραστικές ουσίες είναι η emtricitabine και το tenofovir alafenamide. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Descovy περιέχει 200 mg emtricitabine και tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 25 mg tenofovir alafenamide.

Τα άλλα συστατικά είναι

Πυρήνας δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη, στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη με υμένιο:

Πολυβινυλική αλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου, μακρογόλη 3350, talc, indigo carmine aluminium lake (E132).

Εμφάνιση του Descovy και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Descovy είναι επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, μπλε χρώματος και ορθογώνιου σχήματος που φέρουν στη μία τους πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «GSI» και στην άλλη τους πλευρά την ένδειξη «225».

Το Descovy παρέχεται σε φιάλες των 30 δισκίων (με αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος που πρέπει να παραμένει μέσα στη φιάλη για να βοηθήσει στην προστασία των δισκίων σας). Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό φακελλίσκο ή δοχείο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Ηνωμένο Βασίλειο

Παρασκευαστής:

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Gilead Sciences International Ltd
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Danmark

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

Malta

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825 999

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}> <{μήνας EEEE}>.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.