

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Descovy 200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 200 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat svarende til 10 mg tenofoviralfenamid.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Grå, rektangulære, filmovertrukne tabletter, der måler 12,5 mm x 6,4 mm, præget med "GSI" på den ene side og med "210" på den anden side af tabletten.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Descovy er indiceret i kombination med andre antiretrovirale stoffer til behandling af voksne og unge (i alderen 12 år og ældre, med en legemsvægt på mindst 35 kg), som er inficerede med humant immundefekt virus type 1 (hiv 1) (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion.

Dosering

Descovy skal administreres som vist i tabel 1.

Tabel 1: Dosis af Descovy i henhold til behandlingsregime for hiv med et tredje stof

Dosis af Descovy	Tredje stof i behandlingsregime for hiv (se pkt. 4.5)
Descovy 200/10 mg én gang dagligt	Atazanavir sammen med ritonavir eller cobicistat Darunavir sammen med ritonavir eller cobicistat ¹ Lopinavir sammen med ritonavir
Descovy 200/25 mg én gang dagligt	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapin, rilpivirin, raltegravir

¹ Descovy 200/10 mg i kombination med darunavir 800 mg og cobicistat 150 mg, administreret som en fastdosis kombinationstablet, blev undersøgt hos behandlingsnaive personer, se pkt. 5.1.

Glemte doser

Hvis patienten glemmer at tage en dosis Descovy inden for 18 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Descovy så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis patienten glemmer at tage en dosis Descovy i mere end 18 timer, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Descovy, skal der tages en ny tablet.

Ældre

Dosisjustering af Descovy er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Descovy er ikke nødvendig hos voksne og unge (i alderen mindst 12 år og med en legemsvægt på mindst 35 kg) med en estimeret kreatininclearance (CrCl) \geq 30 ml/min. Descovy bør seponeres hos patienter med en estimeret CrCl, der falder til under 30 ml/min under behandling (se pkt. 5.2).

Dosisjustering af Descovy er ikke nødvendig hos voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl $<$ 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse. Descovy bør generelt undgås, men kan dog anvendes til patienter, hos hvem de potentielle fordele vurderes at opveje de potentielle risici (se pkt. 4.4 og 5.2). På dage med hæmodialyse, skal Descovy administreres efter fuldført hæmodialysebehandling.

Descovy anbefales ikke til patienter med en estimeret CrCl \geq 15 ml/min og $<$ 30 ml/min, eller $<$ 15 ml/min, som ikke er i kronisk hæmodialyse, da Descovys sikkerhed hos disse populationer ikke er klarlagt.

Der er ingen tilgængelige data til at lave dosisanbefalinger hos børn under 18 år med nyresygdom i slutstadiet.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af Descovy er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Descovys sikkerhed og virkning hos børn under 12 år, eller der vejer $<$ 35 kg, er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Descovy skal tages én gang dagligt, sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2). Det anbefales, at den filmovertrukne tablet ikke tygges eller knuses på grund af den bitre smag.

For patienter, som ikke er i stand til at sluge tabletten hel, kan tabletten deles halvt over, og begge halvdele tages lige efter hinanden, så den fulde dosis tages med det samme.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter, som samtidig er inficerede med hiv- og hepatitis B- eller C-virus

Hos patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i antiretroviral behandling, er der en øget risiko for svære og potentielt letale, hepatiske bivirkninger.

Descovys sikkerhed og virkning hos patienter, som samtidig er inficerede med hiv 1- og hepatitis C-virus (HCV) er ikke klarlagt.

Tenofoviralafenamid er aktiv mod hepatitis B-virus (HBV). Seponering af behandlingen med Descovy hos patienter, som samtidig er inficerede med hiv og HBV, kan forekomme i forbindelse med svær, akut eksacerbation af hepatitis. Patienter med hiv-infektion, som samtidig er inficerede med HBV, og som ophører med Descovy, bør monitoreres tæt med opfølgning både klinisk og i laboratoriet i mindst adskillige måneder efter, behandlingen med Descovy ophører.

Leversygdom

Descovys sikkerhed og virkning hos patienter med signifikant underliggende leversygdom er ikke klarlagt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART, *combination antiretroviral therapy*), og disse patienter bør monitoreres i henhold til standardprocedurer. Hvis der er tegn på, at leversygdommen forværres hos sådanne patienter, skal seponering overvejes eller at foretage et ophold i behandlingen.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtstigning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad; dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnatalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionen har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret i tilfælde af immunreakivering. Den rapporterede tidsperiode for sådanne opstår, er imidlertid variabel, og kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

Patienter med hiv 1, der indeholder mutationer

Descovy bør undgås hos behandlingserfarne patienter, hvor hiv 1 indeholder K65R-mutationen (se pkt. 5.1).

Trippel nukleosidbehandling

Der har været rapporter om en stor hyppighed af virologiske svigt og fremkomst af resistens på et tidligt stadium, når tenofoviridisoproxil blev kombineret med lamivudin og abacavir samt lamivudin og didanosin som et regime med behandling én gang dagligt. Derfor er det muligt, at de samme problemer vil ses, når Descovy administreres sammen med en tredje nukleosidanalogue.

Opportunistiske infektioner

Patienter, som får Descovy eller anden antiretroviral behandling, har fortsat risiko for opportunistiske infektioner eller andre hiv-relaterede komplikationer, og bør derfor følges nøje af læger med erfaring i behandlingen af patienter med hiv-associerede sygdomme.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose især hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter med langvarig eksponering over for CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (herunder anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

Nefrotoksicitet

Tilfælde af nedsat nyrefunktion, herunder akut nyresvigt og proksimal renal tubulopati er blevet rapporteret med produkter indeholdende tenofovirafenamid efter markedsføring. En mulig risiko for nefrotoksicitet som følge af kronisk eksponering over for lave niveauer af tenofovir fra doseringen med tenofovirafenamid kan ikke udelukkes (se pkt. 5.3).

Det anbefales at evaluere nyrefunktionen hos alle patienter før eller ved påbegyndelse af behandling med Descovy, samt at monitorere den under behandlingen hos alle patienter, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt. Hos patienter, som udvikler klinisk signifikant nedsættelse af nyrefunktionen eller evidens for proksimal renal tubulopati, bør seponering af Descovy overvejes.

Patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse

Descovy bør generelt undgås, men kan anvendes hos voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse, hvis de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.2). I et studie med emtricitabin + tenofovirafenamid kombineret med elvitegravir + cobicistat som fastdosis kombinationstablet (E/C/F/TAF) hos hiv 1-inficerede voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse opretholdtes effekten til og med 48 uger, men eksponering for emtricitabin var signifikant højere end hos patienter med normal nyrefunktion. Skønt der ikke identificeredes nye sikkerhedsproblemer, er implikationerne af øget eksponering for emtricitabin stadig usikre (se pkt. 4.8 og 5.2).

Samtidig administration af andre lægemidler

Den samtidige administration af Descovy anbefales ikke sammen med visse antikonvulsiva (f.eks. carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital og phenytoin), antimykobakterielle lægemidler (f.eks. rifampicin, rifabutin, rifapentin), prikbladet perikum og andre hiv proteasehæmmere (PI'er) end atazanavir, lopinavir og darunavir (se pkt. 4.5).

Descovy bør ikke indgives samtidigt med lægemidler, som indeholder tenofovirafenamid, tenofoviridisoproxil, emtricitabin, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Descovy bør ikke indgives samtidigt med lægemidler, som indeholder tenofoviralfenamid, tenofoviridisoproxil, emtricitabin, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

Emtricitabin

In vitro- og kliniske farmakokinetiske lægemiddelinteraktionsstudier har vist, at risikoen for CYP-medierede interaktioner, der involverer emtricitabin og andre lægemidler, er lav. Samtidig administration af emtricitabin og lægemidler, der elimineres ved aktiv tubulær sekretion, kan øge koncentrationerne af emtricitabin og/eller det samtidigt administrerede lægemiddel. Lægemidler, der nedsætter nyrefunktionen, kan øge koncentrationerne af emtricitabin.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid transporteres af P-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP). Lægemidler, der påvirker P-gp- og BCRP-aktiviteten kraftigt, kan føre til ændringer i tenofoviralfenamids absorption. Lægemidler, der inducerer P-gp-aktivitet (f.eks. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, phenobarbital) forventes at nedsætte absorptionen af tenofoviralfenamid, hvilket fører til en nedsat plasmakoncentration af tenofoviralfenamid, hvilket kan forårsage en svigtende terapeutisk virkning af Descovy samt udvikling af resistens. Samtidig administration af Descovy med andre lægemidler, der hæmmer P-gp- og BCRP-aktiviteten (f.eks. cobicistat, ritonavir, ciclosporin) forventes at øge absorptionen og plasmakoncentrationen af tenofoviralfenamid. Baseret på data fra et *in vitro*-studie forventes samtidig administration af tenofoviralfenamid og xanthinoxidasehæmmere (f.eks. febuxostat) ikke at øge den systemiske eksponering over for tenofovir *in vivo*.

Tenofoviralfenamid er ikke en hæmmer af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vitro*. Det er ikke en hæmmer eller inducer af CYP3A *in vivo*. Tenofoviralfenamid er et substrat for OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Fordelingen af tenofoviralfenamid i kroppen kan påvirkes af aktiviteten af OATP1B1 og OATP1B3.

Andre interaktioner

Tenofoviralfenamid er ikke en hæmmer af humant uridindiphosphat-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vitro*. Det er ukendt, om tenofoviralfenamid er en hæmmer af andre UGT-enzymmer. Emtricitabin hæmmede ikke glucuronidationsreaktionen af et non-specifikt UGT substrat *in vitro*.

Interaktioner mellem Descovy-komponenterne og mulige samtidigt administrerede lægemidler ses i tabel 2 (stigning er angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔"). De beskrevne interaktioner er baseret på studier udført med Descovy eller Descovy-komponenterne som individuelle stoffer og/eller i kombination, eller de er mulige lægemiddelinteraktioner, der kan forekomme med Descovy.

Tabel 2: Interaktion mellem Descovys individuelle komponenter og andre lægemidler

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Descovy
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol Itraconazol	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Descovys indholdsstoffer. Samtidig administration af ketoconazol eller itraconazol, som er kraftige P-gp-hæmmere, forventes at øge plasmakoncentrationerne af tenofoviralfenamid.	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/10 mg én gang dagligt.
Fluconazol Isavuconazol	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Descovys. Samtidig administration af fluconazol eller isavuconazol kan øge plasmakoncentrationerne af tenofoviralfenamid.	Dosering i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).
Antimykobakterielle lægemidler		
Rifabutin Rifampicin Rifapentin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Descovys indholdsstoffer. Samtidig administration af rifampicin, rifabutin og rifapentin, som alle er P-gp-inducere, kan reducere plasmakoncentrationerne af tenofoviralfenamid, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration af Descovy og rifabutin, rifampicin eller rifapentin anbefales ikke.
Lægemidler mod hepatitis C-virus		
Ledipasvir (90 mg én gang dagligt)/sofosbuvir (400 mg én gang dagligt), emtricitabin (200 mg én gang dagligt)/tenofoviralfenamid (10 mg én gang dagligt) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C _{max} : ↑ 65 % C _{min} : ↑ 93 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 29 % Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66 % Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering af ledipasvir eller sofosbuvir er ikke nødvendig. Dosering i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Descovy
Ledipasvir (90 mg én gang dagligt)/sofosbuvir (400 mg én gang dagligt), emtricitabin (200 mg én gang dagligt)/tenofovirafenamid (25 mg én gang dagligt) ⁴	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔</p>	Dosisjustering af ledipasvir eller sofosbuvir er ikke nødvendig. Dosering af Descovy i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).
Sofosbuvir (400 mg én gang dagligt)/velpatasvir (100 mg én gang dagligt), emtricitabin (200 mg én gang dagligt)/tenofovirafenamid (10 mg én gang dagligt) ³	<p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 30 % C_{min}: ↑ 60 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20 %</p>	Dosisjustering af sofosbuvir, velpatasvir eller voxilaprevir er ikke nødvendig. Dosering af Descovy i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Descovy
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg én gang dagligt) ⁷ /emtricitabin (200 mg én gang dagligt)/tenofoviralfenamid (10 mg én gang dagligt) ³	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27 %</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 171 % C_{min}: ↑ 350 % C_{max}: ↑ 92 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21 %</p>	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg én gang dagligt) ⁷ /emtricitabin (200 mg én gang dagligt)/tenofoviralfenamid (25 mg én gang dagligt) ⁴	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 52 % C_{max}: ↑ 32 %</p>	Dosisjustering af sofosbuvir, velpatasvir eller voxilaprevir er ikke nødvendig. Dosering af Descovy i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Descovy
ANTIRETROVIRALE MIDLER		
Hiv-proteasehæmmere		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg én gang dagligt), tenofovirafenamid (10 mg)	Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 75 % C _{max} : ↑ 80 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/10 mg én gang dagligt.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg én gang dagligt), tenofovirafenamid (10 mg)	Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 91 % C _{max} : ↑ 77 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/10 mg én gang dagligt.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg én gang dagligt), tenofovirafenamid (25 mg én gang dagligt) ⁵	Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224 % C _{max} : ↑ 216 % C _{min} : ↑ 221 % Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/10 mg én gang dagligt.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg én gang dagligt), tenofovirafenamid (10 mg én gang dagligt)	Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/10 mg én gang dagligt.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg én gang dagligt), tenofovirafenamid (10 mg én gang dagligt)	Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 119 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/10 mg én gang dagligt.
Tipranavir/ritonavir	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Descovys komponenter. Tipranavir/ritonavir fører til P-gp-induktion. Tenofovirafenamid-eksponeringen forventes at falde, når tipranavir/ritonavir anvendes i kombination med Descovy.	Samtidig administration med Descovy anbefales ikke.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Descovy
Andre proteasehæmmere	Virkningen er ukendt.	Der foreligger ingen data til at give doseringsanbefalinger ved samtidig administration med andre proteasehæmmere.
Andre hiv-antiretrovirale lægemidler		
Dolutegravir (50 mg én gang dagligt), tenofoviralfenamid (10 mg én gang dagligt) ³	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/25 mg én gang dagligt.
Rilpivirin (25 mg én gang dagligt), tenofoviralfenamid (25 mg én gang dagligt)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/25 mg én gang dagligt.
Efavirenz (600 mg én gang dagligt), tenofoviralfenamid (40 mg én gang dagligt) ⁴	Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 22 %	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/25 mg én gang dagligt.
Maraviroc Nevirapin Raltegravir	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Descovys indholdsstoffer. Det forventes ikke, at eksponering over for tenofoviralfenamid påvirkes af maraviroc, nevirapin eller raltegravir, og det forventes heller ikke at påvirke metaboliske veje og udskillelsesveje relevante for maraviroc, nevirapin eller raltegravir.	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/25 mg én gang dagligt.
ANTI-KONVULSIVA		
Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Descovys komponenter. Samtidig administration af oxcarbazepin, phenobarbital eller phenytoin, som alle er P-gp-inducere, kan reducere plasmakoncentrationerne af tenofoviralfenamid, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration af Descovy og oxcarbazepin, phenobarbital eller phenytoin anbefales ikke.
Carbamazepin (titreret fra 100 mg til 300 mg to gange dagligt), emtricitabin/tenofoviralfenamid (200 mg/25 mg én gang dagligt) ^{5,6}	Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 55 % C _{max} : ↓ 57 % Samtidig administration af carbamazepin, en P-gp-inducer, reducerer plasmakoncentrationerne af tenofoviralfenamid, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration af Descovy og carbamazepin anbefales ikke.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Descovy
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg én gang dagligt), tenofoviralfenamid (10 mg én gang dagligt) ³	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↑ 9 % C _{max} : ↑ 14 %	Dosisjustering af sertralin er ikke nødvendig. Dosering i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Descovys indholdsstoffer. Samtidig administration af prikbladet perikum, en P-gp-inducer, kan reducere plasmakoncentrationerne af tenofoviralfenamid, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration af Descovy og prikbladet perikum anbefales ikke.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Descovys indholdsstoffer. Samtidig administration af ciclosporin, en kraftig P-gp-hæmmer, forventes at øge plasmakoncentrationerne af tenofoviralfenamid.	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/10 mg én gang dagligt.
ORALE ANTIKONCEPTIVA		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg en gang dagligt), ethinylestradiol (0,025 mg en gang dagligt), emtricitabin/tenofoviralfenamid (200/25 mg en gang dagligt) ⁵	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering af norgestimat/ethinylestradiol er ikke nødvendig; dosering af Descovy i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Oralt administreret midazolam (2,5 mg enkeltdosis), tenofoviralfenamid (25 mg én gang dagligt)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering af midazolam er ikke nødvendig; dosering af Descovy i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).
Intravenøst administreret midazolam (1 mg enkeltdosis), tenofoviralfenamid (25 mg én gang dagligt)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Når der er angivet doser, er det de doser, der er anvendt i kliniske lægemiddelinteraktionsstudier.

² Når data er tilgængelige fra lægemiddelinteraktionsstudier.

³ Studiet blev udført med elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid fastdosis kombinationstablet.

⁴ Studiet blev udført med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid fastdosis kombinationstablet.

⁵ Studiet blev udført med Descovy.

⁶ Emtricitabin/ tenofoviralfenamid blev taget sammen med mad i dette studie.

⁷ Studie udført med yderligere 100 mg voxilaprevir for at opnå de voxilaprevir-eksponeringer, der forventes hos HCV-inficerede patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier af Descovy eller Descovy-indholdsstoffer hos gravide kvinder. Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af tenofovirafenamid til gravide kvinder. Data fra et stort antal gravide kvinder (mere end 1.000) indikerer imidlertid ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med emtricitabin.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger af emtricitabin hvad angår fertilitetsparametre, graviditet, føtal udvikling, fødsel og postnatal udvikling. Studier af tenofovirafenamid fra dyr har ikke vist evidens for skadelige virkninger på fertilitetsparametre, graviditet eller føtal udvikling (se pkt. 5.3).

Descovy bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel berettiger den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om tenofovirafenamid udskilles i human mælk. Emtricitabin udskilles i human mælk. Det er blevet vist i dyrestudier, at tenofovir udskilles i mælk.

Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af emtricitabin og tenofovir på det ammede barn. Descovy må derfor ikke anvendes under amning.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om fertilitet fra anvendelsen af Descovy til mennesker. I dyrestudier var der ingen virkning af emtricitabin og tenofovirafenamid på parrings- eller fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Descovy påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør informeres om, at svimmelhed er blevet indberettet under behandling med Descovy.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Vurderingen af bivirkninger er baseret på sikkerhedsdata fra alle fase 2- og 3-studier, hvor hiv 1-inficerede patienter fik lægemidler, der indeholdt emtricitabin og tenofovirafenamid samt på erfaringer efter markedsføring. I kliniske studier med behandlingsnaive voksne patienter, der fik emtricitabin og tenofovirafenamid sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet med elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofovirafenamid (som fumarat) 10 mg (E/C/F/TAF) til og med 144 uger, var de hyppigst indberettede bivirkninger diarré (7 %), kvalme (11 %) og hovedpine (6 %).

Bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne i tabel 3 er opstillet pr. systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tabel 3: Bivirkninger i tabelform¹

Hyppighed	Bivirkning
<i>Blod og lymfesystem</i>	
Ikke almindelig:	anæmi ²
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	
Almindelig:	unormale drømme
<i>Nervesystemet</i>	
Almindelig:	hovedpine, svimmelhed
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Meget almindelig:	kvalme
Almindelig:	diarré, opkastning, abdominalsmerter, flatulens
Ikke almindelig:	dyspepsi
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Almindelig:	udslæt
Ikke almindelig:	angioødem ^{3,4} , pruritus, urticaria ⁴
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
Ikke almindelig:	artragi
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Almindelig:	træthed

¹ Med undtagelse af angioødem, anæmi og urticaria (se fodnote 2, 3 og 4) blev alle bivirkninger identificeret fra kliniske studier med præparater, der indeholdt F/TAF. Hyppighederne blev afledt fra fase 3 E/C/F/TAF kliniske studier hos 866 behandlingsnaive voksne patienter til og med 144 ugers behandling (GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111).

² Denne bivirkning blev ikke observeret i kliniske studier med F/TAF-indeholdende præparater, men blev identificeret i kliniske studier eller fra erfaring efter markedsføring for emtricitabin ved anvendelse sammen med andre antiretrovirale midler.

³ Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring for lægemidler indeholdende emtricitabin.

⁴ Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågning efter markedsføring for lægemidler indeholdende tenofoviralafenamid.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner.

Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret. Den rapporterede tidsperiode før sådanne opstår er imidlertid variabel, og kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

Ændringer i laboratorieprøver for lipider

I studier med behandlingsnaive patienter blev der observeret stigninger fra *baseline* i begge behandlingsgrupper, der indeholdt tenofoviralafenamidfumarat og tenofovirdisoproxilfumarat, for de fastende lipidparametre total kolesterol, direkte lavdensitets-lipoprotein (LDL)- og højdensitets-lipoprotein (HDL)-kolesterol og triglycerider ved uge 144. Den mediane stigning fra *baseline* for disse parametre var større i gruppen med E/C/F/TAF sammenlignet med gruppen med elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofovirdisoproxil (som fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) ved uge 144 ($p < 0,001$ for forskellen mellem behandlingsgrupperne for fastende total kolesterol, direkte LDL- og HDL-kolesterol samt triglycerider). Den mediane (Q1, Q3) ændring fra *baseline* i forholdet mellem total kolesterol og HDL-kolesterol ved uge 144 var 0,2 (-0,3; 0,7) i

gruppen med E/C/F/TAF og 0,1 (-0,4; 0,6) i gruppen med E/C/F/TDF ($p = 0,006$ for forskellen mellem behandlingsgrupperne).

I et studie med virologisk supprimerede patienter, der skiftede fra emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat til Descovy samtidig med, at de fortsatte med det tredje antiretrovirale middel (studie GS-US-311-1089), blev der set stigning fra *baseline* i de fastende lipidparametre total-kolesterol, direkte LDL-kolesterol og triglycerider i Descovy-armen sammenlignet med kun små ændringer i emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat-armen ($p \leq 0,009$ for forskellen mellem grupperne i ændringer i forhold til *baseline*). Der var kun små ændringer i forhold til *baseline* i mediane fastende værdier for HDL-kolesterol og glucose eller i forholdet mellem fastende total-kolesterol og HDL-kolesterol i de 2 behandlingsarme ved uge 96. Ingen af ændringerne blev vurderet at være klinisk relevante.

I et studie med virologisk supprimerede voksne patienter, der skiftede fra abacavir/lamivudin til Descovy samtidig med, at de fortsatte med det tredje antiretrovirale middel (studie GS-US-311-1717), var der en minimal ændring i lipidparametre.

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerheden af emtricitabin og tenofovirafenamid blev evalueret til og med 48 uger i et ublindt klinisk studie (GS-US-292-0106), hvor hiv 1-inficerede, behandlingsnaive pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år fik emtricitabin og tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Sikkerhedsprofilen for emtricitabin og tenofovirafenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat hos 50 unge patienter lignede den for voksne (se pkt. 5.1).

Andre særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Sikkerheden af emtricitabin og tenofovirafenamid blev evalueret til og med 144 uger i et ublindt klinisk studie (GS-US-292-0112), hvor 248 hiv 1-inficerede patienter, der enten var behandlingsnaive ($n = 6$) eller virologisk supprimerede ($n = 242$) med let til moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed via Cockcroft-Gault-metoden [$eGFR_{CG}$]: 30-69 ml/min) fik emtricitabin og tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Sikkerhedsprofilen hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion lignede den for patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 5.1).

Sikkerheden af emtricitabin og tenofovirafenamid blev evalueret til og med 48 uger i et ublindt klinisk studie med én behandlingsarm (GS-US-292-1825), hvor 55 hiv 1-inficerede patienter, der var virologisk supprimerede med nyresygdom i slutstadiet ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) i kronisk hæmodialyse fik emtricitabin og tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Der identificeredes ikke nye sikkerhedsproblemer hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse, som fik emtricitabin og tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (se pkt. 5.2).

Patienter, som samtidig er inficerede med hiv og HBV

Sikkerheden af emtricitabin og tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid [E/C/F/TAF]) blev evalueret hos 72 patienter med samtidig infektion med hiv/HBV, som fik behandling mod hiv i et ublindt klinisk studie (GS-US-292-1249) til og med uge 48, hvor patienter skiftede fra et andet antiretroviralt regime (som inkluderede tenofoviridisoproxilfumarat [TDF] hos 69 ud af 72 patienter) til E/C/F/TAF. Baseret på disse begrænsede data lignede sikkerhedsprofilen for emtricitabin og tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet

hos patienter, som samtidig er inficerede med hiv/HBV, den for patienter med hiv 1-monoinfektion (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8). Behandling af overdosering med Descovy består af generel støttebehandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status.

Emtricitabin kan fjernes ved hæmodialyse, der fjerner ca. 30 % af emtricitabindosis i løbet af en 3 timers dialyseperiode, der starter inden for 1,5 timer efter emtricitabindosering. Tenofovir fjernes effektivt ved hæmodialyse med en ekstraktionskoefficient på ca. 54 %. Det vides ikke, om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiviralt middel til systemisk brug; antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kode: J05AR17.

Virkningsmekanisme

Emtricitabin er en nukleosid-revers transkriptasehæmmer (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) og nukleosidanalogue af 2'-deoxycytidin. Emtricitabin fosforyleres af celleenszymer til at danne emtricitabintriphosphat. Emtricitabintriphosphat hæmmer hiv-replikation via indbygning i viralt deoxyribonukleinsyre (dna) af hiv-revers transkriptase (RT), hvilket resulterer i dna-kædeblokering. Emtricitabin har aktivitet mod hiv 1-, hiv 2- og HBV.

Tenofoviralafenamid er en nukleotid-revers transkriptasehæmmer (NtRTI, *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*) og et fosfonamidat-prodrug for tenofovir (2'-deoxyadenosinmonophosphat-analog). Tenofoviralafenamid er permeabelt i cellerne, og som følge af en øget plasmastabilitet og intracellulær aktivering via hydrolyse af cathepsin A er tenofoviralafenamid mere effektivt end tenofovirdisoproxilfumarat til at koncentrere tenofovir i perifere mononukleære blodceller (PBMK'er, *peripheral blood mononuclear cells*) eller hiv-målceller, herunder lymfocytter og makrofager. Intracellulært tenofovir fosforyleres dernæst til den farmakologisk aktive metabolit tenofovirdiphosphat. Tenofovirdiphosphat hæmmer hiv-replikation via indbygning i viralt dna af hiv-RT, hvilket resulterer i dna-kædeblokering.

Tenofovir har aktivitet mod hiv 1-, hiv 2- og HBV.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Emtricitabin og tenofoviralafenamid viste synergistisk antiviral aktivitet i cellekultur. Ingen antagonisme med emtricitabin eller tenofoviralafenamid blev observeret ved kombination med andre antiretrovirale midler.

Den antivirale aktivitet af emtricitabin mod isolater af hiv 1 fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, MAGI-CCR5-cellelinjen og PBMK'er. De 50 % effektive koncentrationer (EC₅₀) for emtricitabin var i intervallet fra 0,0013 til 0,64 µM. Emtricitabin

viste antiviral aktivitet i cellekultur mod hiv 1-kladerne A, B, C, D, E, F og G (EC_{50} -værdier var i intervallet fra 0,007 til 0,075 μ M) og viste stammespecifik aktivitet mod hiv 2 (EC_{50} -værdier var i intervallet fra 0,007 til 1,5 μ M).

Den antivirale aktivitet af tenofoviralfenamid mod isolater af hiv 1 undertype B fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, PBMC'er, primære monocyt-/makrofage celler og CD4+ T-lymfocytter. EC_{50} -værdierne for tenofoviralfenamid var i intervallet fra 2,0 til 14,7 nM. Tenofoviralfenamid viste antiviral aktivitet i cellekultur mod alle hiv 1-grupperne (M, N og O), herunder undertype A, B, C, D, E, F og G (EC_{50} -værdier var i intervallet fra 0,10 til 12,0 nM) og viste stammespecifik aktivitet mod hiv 2 (EC_{50} -værdier var i intervallet fra 0,91 til 2,63 nM).

Resistens

In vitro

Nedsat følsomhed for emtricitabin er forbundet med M184V/I-mutationer i hiv 1 RT.

Isolater af hiv 1 med nedsat følsomhed for tenofoviralfenamid udtrykker en K65R-mutation i hiv 1 RT. Desuden blev der forbigående observeret en K70E-mutation i hiv 1 RT.

Hos behandlingsnaive patienter

I en samlet analyse af antiretroviral-naive patienter, der fik emtricitabin og tenofoviralfenamid (10 mg), givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet i fase 3-studierne GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111, blev der foretaget genotypebestemmelse af plasma hiv 1-isolater fra alle patienter med hiv 1-rna \geq 400 kopier/ml ved bekræftet virologisk svigt, uge 144 eller på tidspunktet for tidlig seponering afforsøgslægemedlet. Til og med uge 144 blev der observeret udvikling af en eller flere primære emtricitabin-, tenofoviralfenamid- eller elvitegravir-resistensassocierede mutationer i isolater af hiv 1 fra 12 ud af 22 patienter med evaluerbare genotypedata fra parrede isolater ved *baseline* og efter behandlingssvigt med E/C/F/TAF (12 ud af 866 patienter [1,4 %]), sammenlignet med 12 ud af 20 isolater efter behandlingssvigt fra patienter med evaluerbare genotypedata i gruppen med E/C/F/TDF (12 ud af 867 patienter [1,4 %]). I gruppen med E/C/F/TAF var de mutationer, der opstod, M184V/I (n = 11) og K65R/N (n = 2) i RT og T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) og N155H (n = 2) i integrase. I hiv 1-isolaterne fra 12 patienter med resistensudvikling i gruppen med E/C/F/TDF var de mutationer, der opstod, M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) og L210W (n = 1) i RT og E92Q/V (n = 4) og Q148R (n = 2) og N155H/S (n = 3) i integrase. De fleste hiv 1-isolater fra patienter i begge behandlingsgrupper, der udviklede resistensmutationer over for elvitegravir i integrase, udviklede også resistensmutationer over for emtricitabin i RT.

Hos patienter med samtidig infektion med hiv og HBV

I et klinisk studie med hiv-inficerede, virologisk suppresserede patienter med samtidig infektion med kronisk hepatitis B, som fik emtricitabin og tenofoviralfenamid sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (E/C/F/TAF), i 48 uger (GS-US-292-1249, n = 72), var 2 patienter kvalificerede til resistensanalyse. Hos disse 2 patienter blev ingen aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for nogen af komponenterne af E/C/F/TAF identificeret i hiv-1 eller HBV.

Krydsresistens hos hiv 1-inficerede, behandlingsnaive eller virologisk suppresserede patienter

Emtricitabin-resistente vira med M184V/I-substitution var krydsresistente over for lamivudin, men havde bevaret følsomhed for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin.

K65R- og K70E-mutationer resulterer i nedsat følsomhed for abacavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin og tenofovir, men de bevarer følsomhed for zidovudin.

Multinukleosid-resistent hiv 1 med en T69S dobbelt indsætningsmutation eller med et Q151M-mutationskompleks, der omfattede K65R, viste en nedsat følsomhed over for tenofoviralfenamid.

Kliniske data

Der er ikke udført studier af virkning og sikkerhed hos behandlingsnaive patienter med Descovy.

Den kliniske virkning af Descovy blev klarlagt fra studier udført med emtricitabin og tenofoviralafenamid, når det blev givet sammen med elvitegravir og cobicistat som fastdosis kombinationstabletten E/C/F/TAF.

Hiv 1-inficerede, behandlingsnaive patienter

I studie GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 blev patienterne randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten emtricitabin 200 mg og tenofoviralafenamid 10 mg (n = 866) én gang dagligt eller emtricitabin 200 mg +tenofovirdisoproxil (som fumarat) 245 mg (n = 867) én gang dagligt, begge givet sammen med elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg som en fastdosis kombinationstablet. Gennemsnitsalderen var 36 år (interval: 18-76), 85 % var mænd, 57 % var hvide, 25 % var sorte, og 10 % var asiater. 19 % af patienterne blev identificeret som af spansk/latinsk herkomst. Den gennemsnitlige plasma hiv 1-rna ved *baseline* var 4,5 log₁₀ kopier/ml (interval: 1,3-7,0), og 23 % havde viral load ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml. Det gennemsnitlige CD4+ celletal ved *baseline* var 427 celler/mm³ (interval: 0-1.360), og 13 % havde et CD4+ celletal på < 200 celler/mm³.

E/C/F/TAF udviste statistisk superioritet ved at opnå hiv 1-rna < 50 kopier/ml, sammenlignet med E/C/F/TDF ved uge 144. Forskellen i procent var 4,2 % (95 % CI: 0,6 % til 7,8 %). Samlede behandlingsresultater efter 48 og 144 uger vises i tabel 4.

Tabel 4: Samlede virologiske resultater i studie GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 ved uge 48 og 144^{a,b}

	Uge 48		Uge 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 kopier/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Behandlingsforskel	2,0 % (95 % CI: -0,7 % til 4,7 %)		4,2 % (95 % CI: 0,6 % til 7,8 %)	
Hiv 1-rna ≥ 50 kopier/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Ingen virologiske data ved uge 48- eller uge 144-vinduet	4 %	6 %	11 %	16 %
Seponerede forsøgslægemiddel som følge af AE eller død ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Seponerede forsøgslægemiddel som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv 1-rna < 50 kopier/ml ^c	2 %	4 %	9 %	11 %
Manglende data i tidsvinduet, men får forsøgslægemiddel	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Andel (%) patienter med hiv 1-rna < 50 kopier/ml pr. undergruppe				
Alder				
< 50 år	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 år	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Køn				
Mand	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Kvinde	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Etnicitet				
Sort	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Ikke sort	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Viral load ved <i>baseline</i>				
≤ 100.000 kopier/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100.000 kopier/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)

	Uge 48		Uge 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)
CD4+ celletal ved <i>baseline</i>				
< 200 celler/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 celler/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
Hiv 1-rna < 20 kopier/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Behandlingsforskel	0,4 % (95 % CI: -3,0 % til 3,8 %)		5,4 % (95 % CI: 1,5 % til 9,2 %)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat

- a Uge 48-vinduet var fra dag 294 til 377 (inklusive); uge 144-vinduet var fra dag 966 til 1049 (inklusive).
- b I begge studier blev patienterne stratificeret ved *baseline* hiv 1-rna (≤ 100.000 kopier/ml, > 100.000 kopier/ml til ≤ 400.000 kopier/ml eller > 400.000 kopier/ml) ved CD4+ celletal (< 50 celler/ μ l, 50-199 celler/ μ l eller ≥ 200 celler/ μ l), og ved region (USA eller uden for USA).
- c Omfatter patienter, som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48- eller 144-vinduet, patienter, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event* (AE), død eller manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en viral load på ≥ 50 kopier/ml.
- d Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en AE eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.
- e Omfatter patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en AE, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

Den gennemsnitlige stigning i CD4+-celletal fra *baseline* i uge 48 var 230 celler/mm³ hos patienter, der fik E/C/F/TAF, og 211 celler/mm³ hos patienter, der fik E/C/F/TDF ($p = 0,024$), og 326 celler/mm³ hos patienter, der fik E/C/F/TAF, og 305 celler/mm³ hos patienter, der fik E/C/F/TDF ($p = 0,06$), i uge 144.

Den kliniske virkning af Descovy hos behandlingsnaive patienter blev også klarlagt fra et studie udført med emtricitabin og tenofovirafenamid (10 mg), når det blev givet sammen med darunavir (800 mg) og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (D/C/F/TAF). I studie GS-US-299-0102 blev patienterne randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten fastdosis kombinationen D/C/F/TAF én gang dagligt ($n = 103$) eller darunavir og cobicistat og emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat én gang dagligt ($n = 50$). Andelene af patienter med plasma hiv 1-rna < 50 kopier/ml og < 20 kopier/ml er vist i tabel 5.

Tabel 5: Virologiske resultater af studie GS-US-299-0102 ved uge 24 og 48^a

	Uge 24		Uge 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat og emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat og emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat (n = 50)
Hiv 1-rna < 50 kopier/ml	75 %	74 %	77 %	84 %
Behandlingsforskel	3,3 % (95 % CI: -11,4% til 18,1 %)		-6,2 % (95 % CI: -19,9 % til 7,4 %)	
Hiv 1-rna ≥ 50 kopier/ml^b	20 %	24 %	16 %	12 %

	Uge 24		Uge 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat og emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat og emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat (n = 50)
Ingen virologiske data ved uge 48-vinduet	5 %	2 %	8 %	4 %
Seponerede forsøglægemiddel som følge af AE eller død ^c	1 %	0	1 %	2 %
Seponerede forsøglægemiddel som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv 1-rna < 50 kopier/ml ^d	4 %	2 %	7 %	2 %
Manglende data i tidsvinduet, men får forsøglægemiddel	0	0	0	0
Hiv 1-rna < 20 kopier/ml	55 %	62 %	63 %	76 %
Behandlingsforskel	-3,5% (95 % CI: -19,8 % til 12,7 %)		-10,7 % (95 % CI: -26,3 % til 4,8 %)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamid

a Uge 48-vinduet var fra dag 294 til 377 (inklusive).

b Omfatter patienter, som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48-vinduet, patienter, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event* (AE), død eller manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en viral load på ≥ 50 kopier/ml.

c Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en AE eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.

d Omfatter patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en AE, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

Hiv 1-inficerede, virologisk supprimerede patienter

I studie GS-US-311-1089 blev virkningen og sikkerheden ved skift fra emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat til Descovy, mens det tredje antiretrovirale stof blev fortsat, evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet studie af virologisk supprimerede hiv 1-inficerede voksne (n = 663). Patienterne skal have haft stabil supprimering (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) i deres regime ved *baseline* i mindst 6 måneder og have hiv 1 uden resistensmutationer for emtricitabin eller tenofoviralafenamid, før de indgik i studiet. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 enten til et skift til Descovy (n = 333) eller blev på deres regime indeholdende emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat ved *baseline* (n = 330). Patienterne blev stratificeret ved klassen for det tredje stof i deres tidligere behandlingsregime. Ved *baseline* fik 46 % af patienter emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat i kombination med en boosted PI og 54 % af patienterne fik emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat i kombination med et ikke boosted tredje stof.

Behandlingsresultaterne for studie GS-US-311-1089 til og med uge 48 og 96 vises i tabel 6.

Tabel 6: Virologiske resultater af studie GS-US-311-1089 ved uge 48^a og 96^b

	Uge 48		Uge 96	
	Regime indeholdende Descovy (n = 333)	Regime indeholdende emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (n = 330)	Regime indeholdende Descovy (n = 333)	Regime indeholdende emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat (n = 330)
Hiv 1-rna < 50 kopier/ml	94 %	93 %	89 %	89 %
Behandlingsforskel	1,3% (95 % CI: -2,5 % til 5,1 %)		-0,5 % (95 % CI: -5,3 % til 4,4 %)	

	Uge 48		Uge 96	
	Regime indeholdende Descovy (n = 333)	Regime indeholdende emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (n = 330)	Regime indeholdende Descovy (n = 333)	Regime indeholdende emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (n = 330)
Hiv 1-rna \geq 50 kopier/ml ^c	< 1 %	2 %	2 %	1 %
Ingen virologiske data ved uge 48- eller 96-vinduet	5 %	5 %	9 %	10 %
Seponerede forsøglægemiddel som følge af AE eller død ^d	2 %	1 %	2 %	2 %
Seponerede forsøglægemiddel som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv 1-rna < 50 kopier/ml ^e	3 %	5 %	7 %	9 %
Manglende data i tidsvinduet, men får forsøglægemiddel	< 1 %	0	0	< 1 %
Andel (%) patienter med hiv 1-rna < 50 kopier/ml pr. tidligere behandlingsregime				
Boostede PI'er	142/155 (92 %)	140/151 (93 %)	133/155 (86 %)	133/151 (88 %)
Andre tredje stoffer	172/178 (97 %)	167/179 (93 %)	162/178 (91 %)	161/179 (90 %)

PI = proteasehæmmer

- a Uge 48-vinduet var fra dag 294 til 377 (inklusive).
- b Uge 96-vinduet var fra dag 630 til 713 (inklusive).
- c Omfatter patienter, som havde \geq 50 kopier/ml i uge 48- eller uge 96-vinduet, patienter, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event* (AE), død eller manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en viral load på \geq 50 kopier/ml.
- d Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en AE eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.
- e Omfatter patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en AE, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

I studie GS-US-311-1717 blev patienter, som var virologisk supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) i deres regime indeholdende abacavir/lamivudin i mindst 6 måneder, randomiseret i forholdet 1:1 enten til et skift til Descovy (n = 280), mens de fortsatte med det tredje stof ved baseline eller blev på deres baseline regime indeholdende abacavir/lamivudin (n = 276).

Patienterne blev stratificeret ved klassen for det tredje stof i deres tidligere behandlingsregime. Ved baseline fik 30 % af patienter abacavir/lamivudin i kombination med en boosted PI og 70 % af patienterne fik abacavir/lamivudin i kombination med et ikke boosted tredje stof. De virologiske succesrater ved uge 48 var: Regime indeholdende Descovy: 89,7 % (227 af 253 patienter); Regimen indeholdende abacavir/lamivudin: 92,7 % (230 af 248 patienter). Ved uge 48 var skiftet til et regime indeholdende Descovy non-inferiøret i forhold til at blive på et baseline regime indeholdende abacavir/lamivudin til at vedligeholde hiv 1-rna < 50 kopier/ml.

Hiv 1-inficerede patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion

I studie GS-US-292-0112 blev virkning og sikkerhed af emtricitabin og tenofovirafenamid evalueret i et ublindt klinisk studie, hvor 242 hiv 1-inficerede patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min) blev skiftet til emtricitabin og tenofovirafenamid (10 mg), givet sammen

med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Patienterne var virologisk supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) i mindst 6 måneder, før de skiftede.

Gennemsnitsalderen var 58 år (interval: 24-82) med 63 patienter (26 %), som var ≥ 65 år. 79 % var mænd, 63 % var hvide, 18 % var sorte og 14 % var asiater. 13 % procent af patienterne blev identificeret som af spansk/latinsk herkomst. Ved *baseline* var median eGFR 56 ml/min, og 33 % af patienterne havde en eGFR fra 30 til 49 ml/min. Det gennemsnitlige CD4+ celletal ved *baseline* var 664 celler/mm³ (interval: 126-1.813).

Ved uge 144 havde 83,1 % (197/237 patienter) stadig hiv 1-rna < 50 kopier/ml, efter de var skiftet til emtricitabin og tenofovirafenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet.

I studie GS-US-292-1825 blev virkning og sikkerhed af emtricitabin og tenofovirafenamid, givet i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet, evalueret i et ublindt klinisk studie med én behandlingsarm, hvor 55 hiv 1-inficerede voksne med nyresygdom i slutstadiet (eGFR_{CG} < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse i mindst 6 måneder, inden de skiftede til emtricitabin og tenofovirafenamid, fik elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Patienterne var virologisk supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) i mindst 6 måneder, før de skiftede.

Gennemsnitsalderen var 48 år (interval: 23-64). 76 % af patienterne var mænd, 82 % var sorte og 18 % var hvide. Femten procent af patienterne identificerede sig som af spansk/latinsk herkomst. Det gennemsnitlige CD4+ celletal ved *baseline* var 545 celler/mm³ (interval: 205-1473). Ved uge 48 havde 81,8 % (45/55 patienter) stadig hiv 1-rna < 50 kopier/ml, efter de var skiftet til emtricitabin og tenofovirafenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Der var ingen klinisk signifikante ændringer i fastende laboratorieprøver for lipider hos patienter, som skiftede.

Patienter med samtidig infektion med hiv og HBV

Sikkerheden og virkningen af emtricitabin og tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (E/C/F/TAF) blev evalueret i det ublindede studie GS-US-292-1249 hos voksne patienter med samtidig infektion med hiv-1 og kronisk hepatitis B. 69 ud af de 72 patienter havde tidligere fået TDF-baseret antiretroviral behandling. Ved starten af behandlingen med E/C/F/TAF havde 72 patienter været hiv-supprimerede (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i mindst 6 måneder med eller uden suppresering af HBV DNA, og de havde kompenseret leverfunktion. Gennemsnitsalderen var 50 år (interval: 28-67), 92 % af patienterne var mænd, 69 % var hvide, 18 % var sorte, og 10 % var asiater. Det gennemsnitlige CD4+ celletal ved *baseline* var 636 celler/mm³ (interval: 263-1498). 86 procent af patienterne (62/72) var HBV-supprimerede (HBV DNA < 29 IE/ml), og 42 % (30/72) var HBeAg-positive ved *baseline*.

Ud af de patienter, som var HBeAg-positive ved *baseline*, opnåede 1/30 (3,3 %) serokonvertering til anti-HBe ved uge 48. Ud af de patienter, som var HBsAg-positive ved *baseline*, opnåede 3/70 (4,3 %) serokonvertering til anti-HBs ved uge 48.

Ved uge 48 havde 92 % af patienterne (66/72) stadig hiv-1 RNA < 50 kopier/ml efter skift til emtricitabin og tenofovirafenamid administreret sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Den gennemsnitlige ændring i CD4+ celletal i forhold til *baseline* ved uge 48 var -2 celler/mm³. 92 procent (66/72 patienter) havde HBV DNA < 29 IE/ml ved brug af analyse, hvor manglende data = svigt ved uge 48. Ud af de 62 patienter, som var HBV-supprimerede ved *baseline*, forblev 59 supprimerede, og 3 havde manglende data. Ud af de 10 patienter, som ikke var supprimerede ved *baseline* (HBV DNA \geq 29 IE/ml), blev 7 supprimerede, 2 forblev detekterbare, og 1 havde manglende data.

Der er begrænsede kliniske data vedrørende brugen af E/C/F/TAF hos patienter med samtidig infektion med hiv/HBV, som er behandlingsnaive.

Ændringer i målinger af knoglemineraltæthed

I studier af behandlingsnaive patienter var emtricitabin og tenofovirafenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet forbundet med mindre reduktioner i knoglemineraltætheden (BMD [bone marrow density]) sammenlignet med E/C/F/TDF til og med 144 ugers behandling, målt ved *dual energy X ray absorptiometry* [DXA]-analyse af hofte (gennemsnitlig ændring: -0,8 % *versus* -3,4 %, $p < 0,001$) og lænderyggen (gennemsnitlig ændring: -0,9 % *versus* -3,0 %, $p < 0,001$). I et separat studie var emtricitabin og tenofovirafenamid, givet sammen med darunavir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet også forbundet med mindre reduktioner i knoglemineraltæthed BMD (målt ved DXA-analyse af hofte og lænderyggen) til og med 48 ugers behandling, sammenlignet med darunavir, cobicistat, emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat.

I et studie med virologisk supprimerede voksne patienter blev forbedringer i BMD bemærket gennem 96 uger efter skift til Descovy fra et TDF-baseret regime, sammenlignet med minimale ændringer ved fastholdelse af det TDF-baserede regime, målt ved DXA-analyse af hofte (gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på 1,9 % *versus* -0,3 %, $p < 0,001$) og lænderyg (gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på 2,2 % *versus* -0,2 %, $p < 0,001$).

I et studie med virologisk supprimerede voksne patienter skiftede BMD ikke væsentligt til og med 48 uger efter skift til Descovy fra et regime indeholdende abacavir/lamivudin sammenlignet med fastholdelse af det abacavir/lamivudin-baserede regime, målt ved DXA-analyse af hofte (gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på 0,3 % *versus* 0,2 %, $p = 0,55$) og lænderyg (gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på 0,1 % *versus* $< 0,1$ %, $p = 0,78$).

Ændringer i målinger af nyrefunktionen

I studier af behandlingsnaive patienter var emtricitabin og tenofovirafenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet til og med 144 uger forbundet med en mindre påvirkning af renale sikkerhedsparametre (målt efter 144 ugers behandling ved eGFR_{CG} og forhold mellem protein og kreatinin i urinen og efter 96 ugers behandling ved forhold mellem albumin og kreatinin i urinen) sammenlignet med E/C/F/TDF. Til og med 144 ugers behandling fik ingen forsøgspersoner seponeret E/C/F/TAF på grund af behandlingsrelaterede renale bivirkninger, sammenlignet med 12 forsøgspersoner, der fik seponeret E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

I et separat studie med behandlingsnaive patienter var emtricitabin og tenofovirafenamid givet sammen med darunavir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet forbundet med en mindre påvirkning af de renale sikkerhedsparametre til og med 48 ugers behandling sammenlignet med darunavir og cobicistat givet sammen med emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (se også pkt. 4.4).

I et studie med virologisk supprimerede voksne patienter var målinger af tubulær proteinuri tilsvarende hos patienter, der skiftede til et regime indeholdende Descovy sammenlignet med patienter, som blev på et abacavir/lamivudin-baseret regime ved *baseline*. I uge 48 var den gennemsnitlige procentvise ændring i urinretinolbindende protein til kreatininforhold 4 % i Descovy-gruppen og 16 % hos dem, som blev på et abacavir/lamivudin-baseret regimen; og i urin var forholdet af beta 2-mikroglobulin til kreatinin 4 % vs. 5 %.

Pædiatrisk population

I studie GS-US-292-0106 blev virkningen, sikkerheden og farmakokinetikken af emtricitabin og tenofovirafenamid evalueret i et ublindt studie, hvor 50 hiv 1-inficerede, behandlingsnaive unge fik emtricitabin og tenofovirafenamid (10 mg), givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Patienterne havde en gennemsnitsalder på 15 år (interval: 12-17 år), og 56 % var kvinder, 12 % var asiater, og 88 % var sorte. Ved *baseline* var median hiv 1-rna i plasma 4,7 log₁₀ kopier/ml, median CD4⁺ celletal var 456 celler/mm³ (interval: 95-1.110), og median CD4⁺ % var 23 % (interval: 7-45 %). I alt havde 22 % hiv 1-rna i plasma ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml. 92 % (46/50) opnåede hiv 1-rna < 50 kopier/ml ved 48 uger, hvilket er sammenligneligt med responsrater i studier af behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne. Den

gennemsnitlige stigning fra *baseline* i CD4+ celletal ved uge 48 var 224 celler/mm³. Der blev ikke detekteret nogen fremkomst af resistens over for E/C/F/TAF til og med uge 48.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Descovy i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af hiv 1-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Emtricitabin absorberes hurtigt og i omfattende grad efter oral administration med maksimale plasmakoncentrationer 1 til 2 timer efter dosering. Efter administration af flere orale doser af emtricitabin til 20 hiv 1-inficerede personer, var (gennemsnit ± SD) *steady-state* maksimale plasmakoncentrationer af emtricitabin (C_{max}) $1,8 \pm 0,7$ µg/ml og arealet under tidskurven for plasmakoncentrationen over et 24-timers doseringsinterval (AUC) var $10,0 \pm 3,1$ µg•t/ml. Den gennemsnitlige *steady-state* minimale plasmakoncentration 24 timer efter dosering var lig med eller større end den gennemsnitlige *in vitro* IC90-værdi for anti-hiv 1-aktivitet.

Den systemiske eksponering for emtricitabin var ikke påvirket, når emtricitabin blev administreret sammen med mad.

Efter administration af mad til raske personer blev maksimale plasmakoncentrationer observeret ca. 1 time efter dosering for tenofovirafenamid, administreret som F/TAF (25 mg) eller E/C/F/TAF (10 mg). Den gennemsnitlige C_{max} og AUC_{last} , (gennemsnit ± SD) efter indtagelse af mad efter en enkeltdosis med 25 mg tenofovirafenamid, administreret i Descovy var hhv. $0,21 \pm 0,13$ µg/ml og $0,25 \pm 0,11$ µg•t/ml. Den gennemsnitlige C_{max} og AUC_{last} efter en enkeltdosis med 10 mg tenofovirafenamid, administreret i E/C/F/TAF var hhv. $0,21 \pm 0,10$ µg/ml og $0,25 \pm 0,08$ µg•t/ml.

I forhold til fastende tilstand førte administrationen af tenofovirafenamid sammen med et måltid med højt fedtindhold (~800 kcal, 50 % fat) til en reduktion i tenofovirafenamid C_{max} (15-37 %) og en forhøjelse i AUC_{last} (17-77 %).

Fordeling

Emtricitabins binding *in vitro* til humane plasmaproteiner var < 4 % og uafhængig af koncentrationsområdet på 0,02-200 µg/ml. Ved maksimale plasmakoncentrationer var forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i plasma og blodet ~ 1,0 og forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i sæd og plasma var ~ 4,0.

Tenofovirs binding *in vitro* til humane plasmaproteiner er < 0,7 % og uafhængig af koncentrationsområdet på 0,01-25 µg/ml. Tenofovirafenamids binding *ex vivo* til humane plasmaproteiner i prøver indsamlet i løbet af kliniske studier var ca. 80 %.

Biotransformation

In vitro-studier indikerer, at emtricitabin ikke er en hæmmer af humane CYP-enzymmer. Efter administration af [¹⁴C]-emtricitabin blev hele emtricitabin-dosis genfundet i urin (~ 86 %) og i fæces (~ 14 %). Tretten procent af dosis blev genfundet i urinen som tre putative metabolitter. Emtricitabins biotransformation omfatter oxidation af thioldelen, så der dannes 3'-sulfoxid-diastereomere (~ 9 % af dosen) og konjugering med glucuronsyre til at danne 2'-O-glucuronid (~ 4 % af dosen). Ingen andre metabolitter kunne identificeres.

Metabolisme er en større eliminationsvej for tenofovirafenamid hos mennesker. Således metaboliseres > 80 % af en oral dosis. *In vitro*-studier har vist, at tenofovirafenamid metaboliseres til tenofovir (primær metabolit) af cathepsin A i PBMC'er (herunder lymfocytter og andre hiv-målceller) og makrofager og af carboxylesterase-1 i hepatocytter. *In vivo* hydrolyseres tenofovirafenamid i

cellerne til at danne tenofovir (primær metabolit), som fosforyles til den aktive metabolit tenofoviridiphosphat. I kliniske studier af mennesker resulterede en 10 mg oral dosis af tenofoviralfenamid (givet sammen med emtricitabin og elvitegravir og cobicistat) i tenofoviridiphosphatkonzentrationer > 4 gange højere i PBMC'er og > 90 % lavere koncentrationer af tenofovir i plasma sammenlignet med en 245 mg oral dosis af tenofoviridisoproxil (som fumarat) (givet sammen med emtricitabin og elvitegravir og cobicistat).

In vitro metaboliseres tenofoviralfenamid ikke af CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralfenamid metaboliseres kun minimalt af CYP3A4. Ved samtidig administration af et teststof, den moderate CYP3A-inducer efavirenz, var eksponeringen af tenofoviralfenamid ikke påvirket signifikant. Efter administration af tenofoviralfenamid viste plasma [¹⁴C]-radioaktivitet en tidsafhængig profil med tenofoviralfenamid som det hyppigste stof i de første par timer og urinsyre i den resterende periode.

Elimination

Emtricitabin udskilles primært gennem nyrene med komplet genfindning af dosis opnået i urin (ca. 86 %) og fæces (ca. 14 %). 13 % af emtricitabindosen blev genfundet i urinen som tre metabolitter. Emtricitabins systemiske clearance var i gennemsnit 307 ml/min. Efter oral administration er emtricitabins eliminationshalveringstid ca. 10 timer.

Den renale udskillelse af intakt tenofoviralfenamid er en mindre metaboliseringsvej med < 1 % af dosen elimineret i urinen. Tenofoviralfenamid elimineres primært efter metabolisme til tenofovir. Tenofoviralfenamid og tenofovir har en median halveringstid i plasma på hhv. 0,51 og 32,37 timer. Tenofovir elimineres af nyrene, både ved glomerulusfiltration og aktiv tubulær sekretion.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Alder, køn og etnicitet

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle på grund af alder, køn eller etnicitet for emtricitabin eller tenofoviralfenamid.

Pædiatrisk population

Eksponeringer for emtricitabin og tenofoviralfenamid (givet sammen med elvitegravir og cobicistat), der blev opnået hos 24 pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år, som fik emtricitabin og tenofoviralfenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat i studie GS-US-292-0106, var sammenlignelig med eksponeringer opnået hos behandlingsnaive voksne (tabel 7).

Tabel 7: Farmakokinetik for emtricitabin og tenofoviralfenamid hos antiretroviral-naive unge og voksne

	Unge			Voksne		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng•t/ml)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	Ikke relevant	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	Ikke relevant	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamidfumarat

FTC = emtricitabin, TAF = tenofoviralfenamidfumarat, TFV = tenofovir

Data vises som gennemsnit (% CV).

a n = 24 unge (GS-US-292-0106), n = 19 voksne (GS-US-292-0102)

b n = 23 unge (GS-US-292-0106, populationsfarmakokinetisk analyse)

c n = 539 (TAF) eller 841 (TFV) voksne (GS-US-292-0111 og GS-US-292-0104, populationsfarmakokinetisk analyse)

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for tenofovirafenamid eller tenofovir hos raske personer og hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl \geq 15 ml/min og $<$ 30 ml/min) i et fase 1-studie af tenofovirafenamid. I et separat fase 1-studie udelukkende med emtricitabin, var gennemsnitlig systemisk emtricitabin eksponering højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl $<$ 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$) end hos personer med normal nyrefunktion (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$). Sikkerheden af emtricitabin og tenofovirafenamid er ikke klarlagt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl \geq 15 ml/min og $<$ 30 ml/min).

Eksponering for emtricitabin og tenofovir hos 12 patienter med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl $<$ 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse, som fik emtricitabin og tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (E/C/F/TAF) i studie GS-US-292-1825, var signifikant højere end hos patienter med normal nyrefunktion. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for tenofovirafenamid hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse sammenlignet med hos patienter med normal nyrefunktion. Der identificeredes ingen nye sikkerhedsproblemer hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse, som fik emtricitabin og tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (se pkt. 4.8).

Der foreligger ingen farmakokinetiske data om emtricitabin eller tenofovirafenamid hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl $<$ 15 ml/min), som ikke er i kronisk hæmodialyse. Sikkerheden af emtricitabin og tenofovirafenamid er ikke klarlagt hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Emtricitabins farmakokinetik er ikke undersøgt hos personer med nedsat leverfunktion. Imidlertid metaboliseres emtricitabin ikke signifikant af leverenzymen, så påvirkningen af nedsat leverfunktion bør være begrænset.

Der blev ikke observeret klinisk relevante ændringer i farmakokinetikken for tenofovirafenamid eller dets metabolit tenofovir hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Den totale plasmakoncentration af tenofovirafenamid og tenofovir var lavere hos patienter med svært nedsat leverfunktion end hos personer med normal leverfunktion. Når der korrigeres for proteinbinding, er plasmakoncentrationerne af ubundet (frit) tenofovirafenamid sammenlignelige ved svært nedsat leverfunktion og normal leverfunktion.

Samtidig infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus

Emtricitabins og tenofovirafenamids farmakokinetik er ikke blevet fuldt evalueret hos patienter med samtidig infektion med HBV og/eller HCV.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data for emtricitabin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Emtricitabin har vist lavt karcinogent potentiale hos mus og rotter.

Non-kliniske studier af tenofovirafenamid hos rotter og hunde viste, at knogler og nyrer var de primære målorganer for toksicitet. Knogletoksicitet blev observeret som nedsat BMD hos rotter og hunde ved eksponeringer for tenofovir, der var mindst fire gange større, end hvad der forventes efter administration af Descovy. En minimal infiltration af histiocytter var til stede i øjet på hunde ved eksponeringer over for hhv. tenofovirafenamid og tenofovir, der var ca. 4 og 17 gange større, end hvad der forventes efter administration af Descovy.

Tenofovirafenamid var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitets-assays.

Da der er en lavere eksponering for tenofovir hos rotter og mus efter administration af tenofoviralfenamid sammenlignet med tenofoviridisoproxilfumarat, blev der kun udført karcinogenicitetsstudier og et peri-postnatale studie hos rotter med tenofoviridisoproxilfumarat. Ingen speciel risiko for mennesker blev vist i konventionelle studier af karcinogent potentiale og reproduktions- og udviklingstoksicitet. Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofoviridisoproxilfumarat reducerede imidlertid afkommetts levedygtighed og vægt i peri-postnatale toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol
Titandioxid
Macrogol 3350
Talcum
Jernoxid, sort (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-beholder med børnesikret skrueåbning af polypropylen foret med induktionsaktiveret aluminiumsfolie indeholdende 30 filmovertrukne tabletter. Hver beholder indeholder silicagel-tørremiddel og en vatspiral af polyester.

Fås i pakninger, der indeholder 1 beholder med 30 filmovertrukne tabletter og i pakninger, der indeholder 60 (2 beholdere med 30) og 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21 april 2016
Dato for seneste fornyelse: 11 februar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om Descovy findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Descovy 200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 200 mg emtricitabin og tenofovirafenamidfumarat svarende til 25 mg tenofovirafenamid.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Blå, rektangulære, filmovertrukne tabletter, der måler 12,5 mm x 6,4 mm, præget med "GSI" på den ene side og med "225" på den anden side af tabletten.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Descovy er indiceret i kombination med andre antiretrovirale stoffer til behandling af voksne og unge (i alderen 12 år og ældre, med en legemsvægt på mindst 35 kg), som er inficerede med humant immundefekt virus type 1 (hiv 1) (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion.

Dosering

Descovy skal administreres som vist i tabel 1.

Tabel 1: Dosis af Descovy i henhold til behandlingsregime for hiv med et tredje stof

Dosis af Descovy	Tredje stof i behandlingsregime for hiv (se pkt. 4.5)
Descovy 200/10 mg én gang dagligt	Atazanavir sammen med ritonavir eller cobicistat Darunavir sammen med ritonavir eller cobicistat ¹ Lopinavir sammen med ritonavir
Descovy 200/25 mg én gang dagligt	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapin, rilpivirin, raltegravir

¹ Descovy 200/10 mg i kombination med darunavir 800 mg og cobicistat 150 mg, administreret som en fastdosis kombinationstablet, blev undersøgt hos behandlingsnaive personer, se pkt. 5.1.

Glemte doser

Hvis patienten glemmer at tage en dosis Descovy inden for 18 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Descovy så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis patienten glemmer at tage en dosis Descovy i mere end 18 timer, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Descovy, skal der tages en ny tablet.

Ældre

Dosisjustering af Descovy er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Descovy er ikke nødvendig hos voksne og unge (i alderen mindst 12 år og med en legemsvægt på mindst 35 kg) med en estimeret kreatininclearance (CrCl) \geq 30 ml/min. Descovy bør seponeres hos patienter med en estimeret CrCl, der falder til under 30 ml/min under behandling (se pkt. 5.2).

Dosisjustering af Descovy er ikke nødvendig hos voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl $<$ 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse. Descovy bør generelt undgås, men kan dog anvendes hos disse patienter, hvis de potentielle fordele anses for at opveje de potentielle risici (se pkt. 4.4 og 5.2). På dage med hæmodialyse, skal Descovy administreres efter fuldført hæmodialysebehandling.

Descovy anbefales ikke til patienter med en estimeret CrCl \geq 15 ml/min og $<$ 30 ml/min, eller $<$ 15 ml/min, som ikke er i kronisk hæmodialyse, da Descovys sikkerhed hos disse populationer ikke er klarlagt.

Der er ingen data tilgængelige til at lave dosisanbefalinger hos børn under 18 år med nyresygdom i slutstadiet.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af Descovy er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Descovys sikkerhed og virkning hos børn under 12 år, eller der vejer $<$ 35 kg, er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Descovy skal tages én gang dagligt, sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2). Det anbefales, at den filmovertrukne tablet ikke tygges eller knuses på grund af den bitre smag.

For patienter, som ikke er i stand til at sluge tabletten hel, kan tabletten deles halvt over, og begge halvdele tages lige efter hinanden, så den fulde dosis tages med det samme.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter, som samtidig er inficerede med hiv- og hepatitis B- eller C-virus

Hos patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i antiretroviral behandling, er der en øget risiko for svære og potentielt letale, hepatiske bivirkninger.

Descovys sikkerhed og virkning hos patienter, som samtidig er inficerede med hiv 1- og hepatitis C-virus (HCV) er ikke klarlagt.

Tenofoviralafenamid er aktiv mod hepatitis B-virus (HBV). Seponering af behandlingen med Descovy hos patienter, som samtidig er inficerede med hiv og HBV, kan forekomme i forbindelse med svær, akut eksacerbation af hepatitis. Patienter med hiv-infektion, som samtidig er inficerede med HBV, og som ophører med Descovy, bør monitoreres tæt med opfølgning både klinisk og i laboratoriet i mindst adskillige måneder efter, behandlingen med Descovy ophører.

Leversygdom

Descovys sikkerhed og virkning hos patienter med signifikant underliggende leversygdom er ikke klarlagt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART, *combination antiretroviral therapy*), og disse patienter bør monitoreres i henhold til standardprocedurer. Hvis der er tegn på, at leversygdommen forværres hos sådanne patienter, skal seponering overvejes eller at foretage et ophold i behandlingen.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad; dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnatalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p. t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret i tilfælde af immunreakivering. Den rapporterede tidsperiode for sådanne opstår, er imidlertid variabel, og kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

Patienter med hiv 1, der indeholder mutationer

Descovy bør undgås hos behandlingserfarne patienter, hvor hiv 1 indeholder K65R-mutationen (se pkt. 5.1).

Trippel nukleosidbehandling

Der har været rapporter om en stor hyppighed af virologiske svigt og fremkomst af resistens på et tidligt stadium, når tenofoviridisoproxil blev kombineret med lamivudin og abacavir samt lamivudin og didanosin som et regime med behandling én gang dagligt. Derfor er det muligt, at de samme problemer vil ses, når Descovy administreres sammen med en tredje nukleosidanalogue.

Opportunistiske infektioner

Patienter, som får Descovy eller anden antiretroviral behandling, har fortsat risiko for opportunistiske infektioner eller andre hiv-relaterede komplikationer, og bør derfor følges nøje af læger med erfaring i behandlingen af patienter med hiv-associerede sygdomme.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose især hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter med langvarig eksponering over for CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (herunder anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

Nefrotoksicitet

Tilfælde af nedsat nyrefunktion, herunder akut nyresvigt og proksimal renal tubulopati er blevet rapporteret med produkter indeholdende tenofovirafenamid efter markedsføring. En mulig risiko for nefrotoksicitet som følge af kronisk eksponering over for lave niveauer af tenofovir fra doseringen med tenofovirafenamid kan ikke udelukkes (se pkt. 5.3).

Det anbefales at evaluere nyrefunktionen hos alle patienter før eller ved påbegyndelse af behandling med Descovy, samt at monitorere den under behandlingen hos alle patienter, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt. Hos patienter, som udvikler klinisk signifikant nedsættelse af nyrefunktionen eller evidens for proksimal renal tubulopati, bør seponering af Descovy overvejes.

Patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse

Descovy bør generelt undgås, men kan anvendes hos voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse, hvis de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.2). I et studie med emtricitabin + tenofovirafenamid kombineret med elvitegravir + cobicistat som fastdosis kombinationstablet (E/C/F/TAF) hos hiv 1-inficerede voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse opretholdtes effekten til og med 48 uger, men eksponering for emtricitabin var signifikant højere end hos patienter med normal nyrefunktion. Skønt der ikke identificeredes nye sikkerhedsproblemer, er implikationerne af øget eksponering for emtricitabin stadig usikre (se pkt. 4.8 og 5.2).

Samtidig administration af andre lægemidler

Den samtidige administration af Descovy anbefales ikke sammen med visse antikonvulsiva (f.eks. carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital og phenytoin), antimykobakterielle lægemidler (f.eks. rifampicin, rifabutin, rifapentin), prikbladet perikum og andre hiv proteasehæmmere (PI'er) end atazanavir, lopinavir og darunavir (se pkt. 4.5).

Descovy bør ikke indgives samtidigt med lægemidler, som indeholder tenofovirafenamid, tenofoviridisoproxil, emtricitabin, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Descovy bør ikke indgives samtidigt med lægemidler, som indeholder tenofoviralfenamid, tenofoviridisoproxil, emtricitabin, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

Emtricitabin

In vitro- og kliniske farmakokinetiske lægemiddelinteraktionsstudier har vist, at risikoen for CYP-medierede interaktioner, der involverer emtricitabin og andre lægemidler, er lav. Samtidig administration af emtricitabin og lægemidler, der elimineres ved aktiv tubulær sekretion, kan øge koncentrationerne af emtricitabin og/eller det samtidigt administrerede lægemiddel. Lægemidler, der nedsætter nyrefunktionen, kan øge koncentrationerne af emtricitabin.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid transporteres af P-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP). Lægemidler, der påvirker P-gp- og BCRP-aktiviteten kraftigt, kan føre til ændringer i tenofoviralfenamids absorption. Lægemidler, der inducerer P-gp-aktivitet (f.eks. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, phenobarbital) forventes at nedsætte absorptionen af tenofoviralfenamid, hvilket fører til en nedsat plasmakoncentration af tenofoviralfenamid, hvilket kan forårsage en svigtende terapeutisk virkning af Descovy samt udvikling af resistens. Samtidig administration af Descovy med andre lægemidler, der hæmmer P-gp- og BCRP-aktiviteten (f.eks. cobicistat, ritonavir, ciclosporin) forventes at øge absorptionen og plasmakoncentrationen af tenofoviralfenamid. Baseret på data fra et *in vitro*-studie forventes samtidig administration af tenofoviralfenamid og xanthinoxidasehæmmere (f.eks. febuxostat) ikke at øge den systemiske eksponering over for tenofovir *in vivo*.

Tenofoviralfenamid er ikke en hæmmer af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vitro*. Det er ikke en hæmmer eller inducer af CYP3A *in vivo*. Tenofoviralfenamid er et substrat for OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Fordelingen af tenofoviralfenamid i kroppen kan påvirkes af aktiviteten af OATP1B1 og OATP1B3.

Andre interaktioner

Tenofoviralfenamid er ikke en hæmmer af humant uridindiphosphat-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vitro*. Det er ukendt, om tenofoviralfenamid er en hæmmer af andre UGT-enzymmer. Emtricitabin hæmmede ikke glucuronidationsreaktionen af et non-specifikt UGT substrat *in vitro*.

Interaktioner mellem Descovy-komponenterne og mulige samtidigt administrerede lægemidler ses i tabel 2 (stigning er angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔"). De beskrevne interaktioner er baseret på studier udført med Descovy eller Descovy-komponenterne som individuelle stoffer og/eller i kombination, eller de er mulige lægemiddelinteraktioner, der kan forekomme med Descovy.

Tabel 2: Interaktion mellem Descovys individuelle komponenter og andre lægemidler

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Descovy
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol Itraconazol	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Descovys indholdsstoffer. Samtidig administration af ketoconazol eller itraconazol, som er kraftige P-gp-hæmmere, forventes at øge plasmakoncentrationerne af tenofovirafenamid.	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/10 mg én gang dagligt.
Fluconazol Isavuconazol	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Descovys. Samtidig administration af fluconazol eller isavuconazol kan øge plasmakoncentrationerne af tenofovirafenamid.	Dosering i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).
Antimykobakterielle lægemidler		
Rifabutin Rifampicin Rifapentin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Descovys indholdsstoffer. Samtidig administration af rifampicin, rifabutin og rifapentin, som alle er P-gp-inducere, kan reducere plasmakoncentrationerne af tenofovirafenamid, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration af Descovy og rifabutin, rifampicin eller rifapentin anbefales ikke.
Lægemidler mod hepatitis C-virus		
Ledipasvir (90 mg én gang dagligt)/sofosbuvir (400 mg én gang dagligt), emtricitabin (200 mg én gang dagligt)/tenofovirafenamid (10 mg én gang dagligt) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C _{max} : ↑ 65 % C _{min} : ↑ 93 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 29 % Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66 % Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering af ledipasvir eller sofosbuvir er ikke nødvendig. Dosering i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Descovy
Ledipasvir (90 mg én gang dagligt)/sofosbuvir (400 mg én gang dagligt), emtricitabin (200 mg én gang dagligt)/tenofovirafenamid (25 mg én gang dagligt) ⁴	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔</p>	Dosisjustering af ledipasvir eller sofosbuvir er ikke nødvendig. Dosering af Descovy i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).
Sofosbuvir (400 mg én gang dagligt)/velpatasvir (100 mg én gang dagligt), emtricitabin (200 mg én gang dagligt)/tenofovirafenamid (10 mg én gang dagligt) ³	<p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58 %</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 30 % C_{min}: ↑ 60 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20 %</p>	Dosisjustering af sofosbuvir, velpatasvir eller voxilaprevir er ikke nødvendig. Dosering af Descovy i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Descovy
Sofosbuvir/velpatasvir/voxiclaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg én gang dagligt) ⁷ /emtricitabin (200 mg én gang dagligt)/tenofovirafenamid (10 mg én gang dagligt) ³	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27 %</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↑ 43 % C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔</p> <p>Voxiclaprevir: AUC: ↑ 171 % C_{min}: ↑ 350 % C_{max}: ↑ 92 %</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21 %</p>	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxiclaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg én gang dagligt) ⁷ /emtricitabin (200 mg én gang dagligt)/tenofovirafenamid (25 mg én gang dagligt) ⁴	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voxiclaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 52 % C_{max}: ↑ 32 %</p>	Dosisjustering af sofosbuvir, velpatasvir eller voxiclaprevir er ikke nødvendig. Dosering af Descovy i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Descovy
ANTIRETROVIRALE MIDLER		
Hiv-proteasehæmmere		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg én gang dagligt), tenofovirafenamid (10 mg)	Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 75 % C _{max} : ↑ 80 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/10 mg én gang dagligt.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg én gang dagligt), tenofovirafenamid (10 mg)	Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 91 % C _{max} : ↑ 77 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/10 mg én gang dagligt.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg én gang dagligt), tenofovirafenamid (25 mg én gang dagligt) ⁵	Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224 % C _{max} : ↑ 216 % C _{min} : ↑ 221 % Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/10 mg én gang dagligt.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg én gang dagligt), tenofovirafenamid (10 mg én gang dagligt)	Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/10 mg én gang dagligt.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg én gang dagligt), tenofovirafenamid (10 mg én gang dagligt)	Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 119 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/10 mg én gang dagligt.
Tipranavir/ritonavir	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Descovys komponenter. Tipranavir/ritonavir fører til P-gp-induktion. Tenofovirafenamid-eksponeringen forventes at falde, når tipranavir/ritonavir anvendes i kombination med Descovy.	Samtidig administration med Descovy anbefales ikke.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Descovy
Andre proteasehæmmere	Virkningen er ukendt.	Der foreligger ingen data til at give doseringsanbefalinger ved samtidig administration med andre proteasehæmmere.
Andre hiv-antiretrovirale lægemidler		
Dolutegravir (50 mg én gang dagligt), tenofoviralfenamid (10 mg én gang dagligt) ³	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/25 mg én gang dagligt.
Rilpivirin (25 mg én gang dagligt), tenofoviralfenamid (25 mg én gang dagligt)	Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/25 mg én gang dagligt.
Efavirenz (600 mg én gang dagligt), tenofoviralfenamid (40 mg én gang dagligt) ⁴	Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 22 %	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/25 mg én gang dagligt.
Maraviroc Nevirapin Raltegravir	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Descovys indholdsstoffer. Det forventes ikke, at eksponering over for tenofoviralfenamid påvirkes af maraviroc, nevirapin eller raltegravir, og det forventes heller ikke at påvirke metaboliske veje og udskillelsesveje relevante for maraviroc, nevirapin eller raltegravir.	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/25 mg én gang dagligt.
ANTI-KONVULSIVA		
Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Descovys komponenter. Samtidig administration af oxcarbazepin, phenobarbital eller phenytoin, som alle er P-gp-inducere, kan reducere plasmakoncentrationerne af tenofoviralfenamid, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration af Descovy og oxcarbazepin, phenobarbital eller phenytoin anbefales ikke.
Carbamazepin (titreret fra 100 mg til 300 mg to gange dagligt), emtricitabin/tenofoviralfenamid (200 mg/25 mg én gang dagligt) ^{5,6}	Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 55 % C _{max} : ↓ 57 % Samtidig administration af carbamazepin, en P-gp-inducer, reducerer plasmakoncentrationerne af tenofoviralfenamid, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration af Descovy og carbamazepin anbefales ikke.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder ¹	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentvis ændring i AUC, C _{max} , C _{min} ²	Anbefalinger vedrørende samtidig administration med Descovy
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg én gang dagligt), tenofovirafenamid (10 mg én gang dagligt) ³	Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↑ 9 % C _{max} : ↑ 14 %	Dosisjustering af sertralin er ikke nødvendig. Dosering i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Descovys indholdsstoffer. Samtidig administration af prikbladet perikum, en P-gp-inducer, kan reducere plasmakoncentrationerne af tenofovirafenamid, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens.	Samtidig administration af Descovy og prikbladet perikum anbefales ikke.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Descovys indholdsstoffer. Samtidig administration af ciclosporin, en kraftig P-gp-hæmmer, forventes at øge plasmakoncentrationerne af tenofovirafenamid.	Den anbefalede dosis af Descovy er 200/10 mg én gang dagligt.
ORALE ANTIKONCEPTIVA		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg en gang dagligt), ethinylestradiol (0,025 mg en gang dagligt), emtricitabin/tenofovirafenamid (200/25 mg en gang dagligt) ⁵	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering af norgestimat/ethinylestradiol er ikke nødvendig; dosering af Descovy i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Oralt administreret midazolam (2,5 mg enkeltdosis), tenofovirafenamid (25 mg én gang dagligt)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering af midazolam er ikke nødvendig; dosering af Descovy i henhold til den samtidige antiretrovirale behandling (se pkt. 4.2).
Intravenøst administreret midazolam (1 mg enkeltdosis), tenofovirafenamid (25 mg én gang dagligt)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Når der er angivet doser, er det de doser, der er anvendt i kliniske lægemiddelinteraktionsstudier.

² Når data er tilgængelige fra lægemiddelinteraktionsstudier.

³ Studiet blev udført med elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid fastdosis kombinationstablet.

⁴ Studiet blev udført med emtricitabin/rilpivirin/tenofovirafenamid fastdosis kombinationstablet.

⁵ Studiet blev udført med Descovy.

⁶ Emtricitabin/ tenofovirafenamid blev taget sammen med mad i dette studie.

⁷ Studie udført med yderligere 100 mg voxilaprevir for at opnå de voxilaprevir-eksponeringer, der forventes hos HCV-inficerede patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier af Descovy eller Descovy-indholdsstoffer hos gravide kvinder. Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af tenofovirafenamid til gravide kvinder. Data fra et stort antal gravide kvinder (mere end 1.000) indikerer imidlertid ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med emtricitabin.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger af emtricitabin hvad angår fertilitetsparametre, graviditet, føtal udvikling, fødsel og postnatal udvikling. Studier af tenofovirafenamid fra dyr har ikke vist evidens for skadelige virkninger på fertilitetsparametre, graviditet eller føtal udvikling (se pkt. 5.3).

Descovy bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel berettiger den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om tenofovirafenamid udskilles i human mælk. Emtricitabin udskilles i human mælk. Det er blevet vist i dyrestudier, at tenofovir udskilles i mælk.

Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af emtricitabin og tenofovir på det ammede barn. Descovy må derfor ikke anvendes under amning.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om fertilitet fra anvendelsen af Descovy til mennesker. I dyrestudier var der ingen virkning af emtricitabin og tenofovirafenamid på parrings- eller fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Descovy påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør informeres om, at svimmelhed er blevet indberettet under behandling med Descovy.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Vurderingen af bivirkninger er baseret på sikkerhedsdata fra alle fase 2- og 3-studier, hvor hiv 1-inficerede patienter fik lægemidler, der indeholdt emtricitabin og tenofovirafenamid samt på erfaringer efter markedsføring. I kliniske studier med behandlingsnaive voksne patienter, der fik emtricitabin og tenofovirafenamid sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet med elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofovirafenamid (som fumarat) 10 mg (E/C/F/TAF) til og med 144 uger, var de hyppigst indberettede bivirkninger diarré (7 %), kvalme (11 %) og hovedpine (6 %).

Bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne i tabel 3 er opstillet pr. systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tabel 3: Bivirkninger i tabelform¹

Hyppighed	Bivirkning
<i>Blod og lymfesystem</i>	
Ikke almindelig:	anæmi ²
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	
Almindelig:	unormale drømme
<i>Nervesystemet</i>	
Almindelig:	hovedpine, svimmelhed
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Meget almindelig:	kvalme
Almindelig:	diarré, opkastning, abdominalsmerter, flatulens
Ikke almindelig:	dyspepsi
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Almindelig:	udslæt
Ikke almindelig:	angioødem ^{3,4} , pruritus, urticaria ⁴
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
Ikke almindelig:	artralgi
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Almindelig:	træthed

- ¹ Med undtagelse af angioødem, anæmi og urticaria (se fodnote 2, 3 og 4) blev alle bivirkninger identificeret fra kliniske studier med præparater, der indeholdt F/TAF. Hyppighederne blev afledt fra fase 3 E/C/F/TAF kliniske studier hos 866 behandlingsnaive voksne patienter til og med 144 ugers behandling (GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111).
- ² Denne bivirkning blev ikke observeret i kliniske studier med F/TAF-indeholdende præparater, men blev identificeret i kliniske studier eller fra erfaring efter markedsføring for emtricitabin ved anvendelse sammen med andre antiretrovirale midler.
- ³ Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring for lægemidler indeholdende emtricitabin.
- ⁴ Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågning efter markedsføring for lægemidler indeholdende tenofoviralfenamid.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret. Den rapporterede tidsperiode før sådanne opstår er imidlertid variabel, og kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

Ændringer i laboratorieprøver for lipider

I studier med behandlingsnaive patienter blev der observeret stigninger fra *baseline* i begge behandlingsgrupper, der indeholdt tenofoviralfenamidfumarat og tenofoviridisoproxilfumarat, for de fastende lipidparametre total kolesterol, direkte lavdensitets-lipoprotein (LDL)- og højdensitets-lipoprotein (HDL)-kolesterol og triglycerider ved uge 144. Den mediane stigning fra *baseline* for disse parametre var større i gruppen med E/C/F/TAF sammenlignet med gruppen med elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofoviridisoproxil (som fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) ved uge 144 ($p < 0,001$ for forskellen mellem behandlingsgrupperne for fastende total kolesterol, direkte LDL- og HDL-kolesterol samt triglycerider). Den mediane (Q1, Q3) ændring fra *baseline* i forholdet mellem total kolesterol og HDL-kolesterol ved uge 144 var 0,2 (-0,3; 0,7) i gruppen med E/C/F/TAF og 0,1 (-0,4; 0,6) i gruppen med E/C/F/TDF ($p = 0,006$ for forskellen mellem behandlingsgrupperne).

I et studie med virologisk suppresserede patienter, der skiftede fra emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat til Descovy samtidig med, at de fortsatte med det tredje

antiretrovirale middel (studie GS-US-311-1089), blev der set stigning fra *baseline* i de fastende lipidparametre total-kolesterol, direkte LDL-kolesterol og triglycerider i Descovy-armen sammenlignet med kun små ændringer i emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat-armen ($p \leq 0,009$ for forskellen mellem grupperne i ændringer i forhold til *baseline*). Der var kun små ændringer i forhold til *baseline* i mediane fastende værdier for HDL-kolesterol og glucose eller i forholdet mellem fastende total-kolesterol og HDL-kolesterol i de to behandlingsarme ved uge 96. Ingen af ændringerne blev vurderet at være klinisk relevante.

I et studie med virologisk supprimerede voksne patienter, der skiftede fra abacavir/lamivudin til Descovy samtidig med, at de fortsatte med det tredje antiretrovirale middel (studie GS-US-311-1717), var der en minimal ændring i lipidparametre.

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerheden af emtricitabin og tenofoviralafenamid blev evalueret til og med 48 uger i et ublindt klinisk studie (GS-US-292-0106), hvor hiv 1-inficerede, behandlingsnaive pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år fik emtricitabin og tenofoviralafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstabelt. Sikkerhedsprofilen for emtricitabin og tenofoviralafenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat hos 50 unge patienter lignede den for voksne (se pkt. 5.1).

Andre særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Sikkerheden af emtricitabin og tenofoviralafenamid blev evalueret til og med 144 uger i et ublindt klinisk studie (GS-US-292-0112), hvor 248 hiv 1-inficerede patienter, der enten var behandlingsnaive ($n = 6$) eller virologisk supprimerede ($n = 242$) med let til moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed via Cockcroft-Gault-metoden [$eGFR_{CG}$]: 30-69 ml/min) fik emtricitabin og tenofoviralafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstabelt. Sikkerhedsprofilen hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion lignede den for patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 5.1).

Sikkerheden af emtricitabin og tenofoviralafenamid blev evalueret til og med 48 uger i et ublindt klinisk studie med én behandlingsarm (GS-US-292-1825), hvor 55 hiv 1-inficerede patienter, der var virologisk supprimerede med nyresygdom i slutstadiet ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) i kronisk hæmodialyse fik emtricitabin og tenofoviralafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstabelt. Der identificeredes ikke nye sikkerhedsproblemer hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse, som fik emtricitabin og tenofoviralafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstabelt (se pkt. 5.2).

Patienter, som samtidig er inficerede med hiv og HBV

Sikkerheden af emtricitabin og tenofoviralafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstabelt (elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamid [E/C/F/TAF]) blev evalueret hos 72 patienter med samtidig infektion med hiv/HBV, som fik behandling mod hiv i et ublindt klinisk studie (GS-US-292-1249) til og med uge 48, hvor patienter skiftede fra et andet antiretroviralt regime (som inkluderede tenofoviridisoproxilfumarat [TDF] hos 69 ud af 72 patienter) til E/C/F/TAF. Baseret på disse begrænsede data lignede sikkerhedsprofilen for emtricitabin og tenofoviralafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstabelt hos patienter, som samtidig er inficerede med hiv/HBV, den for patienter med hiv 1-monoinfektion (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8). Behandling af overdosering med Descovy består af generel støttebehandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status.

Emtricitabin kan fjernes ved hæmodialyse, der fjerner ca. 30 % af emtricitabindosis i løbet af en 3 timers dialyseperiode, der starter inden for 1,5 timer efter emtricitabindosering. Tenofovir fjernes effektivt ved hæmodialyse med en ekstraktionskoefficient på ca. 54 %. Det vides ikke, om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiviralt middel til systemisk brug; antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kode: J05AR17.

Virkningsmekanisme

Emtricitabin er en nukleosid-revers transkriptasehæmmer (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) og nukleosidanalog af 2'-deoxycytidin. Emtricitabin fosforyleres af celleenzymet til at danne emtricitabintriphosphat. Emtricitabintriphosphat hæmmer hiv-replikation via indbygning i viralt deoxyribonukleinsyre (dna) af hiv-revers transkriptase (RT), hvilket resulterer i dna-kædeblokering. Emtricitabin har aktivitet mod hiv 1-, hiv 2- og HBV.

Tenofoviralafenamid er en nukleotid-revers transkriptasehæmmer (NtRTI, *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*) og et fosphonamidat-prodrug for tenofovir (2'-deoxyadenosinmonophosphat-analog). Tenofoviralafenamid er permeabelt i cellerne, og som følge af en øget plasmastabilitet og intracellulær aktivering via hydrolyse af cathepsin A er tenofoviralafenamid mere effektivt end tenofovirdisoproxilfumarat til at koncentrere tenofovir i perifere mononukleære blodceller (PBMC'er, *peripheral blood mononuclear cells*) eller hiv-målceller, herunder lymfocytter og makrofager. Intracellulært tenofovir fosforyleres dernæst til den farmakologisk aktive metabolit tenofovirdiphosphat. Tenofovirdiphosphat hæmmer hiv-replikation via indbygning i viralt dna af hiv-RT, hvilket resulterer i dna-kædeblokering.

Tenofovir har aktivitet mod hiv 1-, hiv 2- og HBV.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Emtricitabin og tenofoviralafenamid viste synergistisk antiviral aktivitet i cellekultur. Ingen antagonisme med emtricitabin eller tenofoviralafenamid blev observeret ved kombination med andre antiretrovirale midler.

Den antivirale aktivitet af emtricitabin mod isolater af hiv 1 fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, MAGI-CCR5-cellelinjen og PBMC'er. De 50 % effektive koncentrationer (EC₅₀) for emtricitabin var i intervallet fra 0,0013 til 0,64 µM. Emtricitabin viste antiviral aktivitet i cellekultur mod hiv 1-kladerne A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 0,007 til 0,075 µM) og viste stammespecifik aktivitet mod hiv 2 (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 0,007 til 1,5 µM).

Den antivirale aktivitet af tenofoviralfenamid mod isolater af hiv 1 undertype B fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, PBMC'er, primære monocyt-/makrofage celler og CD4+ T-lymfocytter. EC₅₀-værdierne for tenofoviralfenamid var i intervallet fra 2,0 til 14,7 nM. Tenofoviralfenamid viste antiviral aktivitet i cellekultur mod alle hiv 1-grupperne (M, N og O), herunder undertype A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 0,10 til 12,0 nM) og viste stammespecifik aktivitet mod hiv 2 (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 0,91 til 2,63 nM).

Resistens

In vitro

Nedsat følsomhed for emtricitabin er forbundet med M184V/I-mutationer i hiv 1 RT.

Isolater af hiv 1 med nedsat følsomhed for tenofoviralfenamid udtrykker en K65R-mutation i hiv 1 RT. Desuden blev der forbigående observeret en K70E-mutation i hiv 1 RT.

Hos behandlingsnaive patienter

I en samlet analyse af antiretroviral-naive patienter, der fik emtricitabin og tenofoviralfenamid (10 mg), givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet i fase 3-studierne GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111, blev der foretaget genotypebestemmelse af plasma hiv 1-isolater fra alle patienter med hiv 1-rna \geq 400 kopier/ml ved bekræftet virologisk svigt, uge 144 eller på tidspunktet for tidlig seponering af forsøgslægemidlet. Til og med uge 144 blev der observeret udvikling af en eller flere primære emtricitabin-, tenofoviralfenamid- eller elvitegravir-resistensassocierede mutationer i isolater af hiv 1 fra 12 ud af 22 patienter med evaluerbare genotypedata fra parrede isolater ved *baseline* og efter behandlingssvigt med E/C/F/TAF (12 ud af 866 patienter [1,4 %]), sammenlignet med 12 ud af 20 isolater efter behandlingssvigt fra patienter med evaluerbare genotypedata i gruppen med E/C/F/TDF (12 ud af 867 patienter [1,4 %]). I gruppen med E/C/F/TAF var de mutationer, der opstod, M184V/I (n = 11) og K65R/N (n = 2) i RT og T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) og N155H (n = 2) i integrase. I hiv 1-isolaterne fra 12 patienter med resistensudvikling i gruppen med E/C/F/TDF var de mutationer, der opstod, M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) og L210W (n = 1) i RT og E92Q/V (n = 4) og Q148R (n = 2) og N155H/S (n = 3) i integrase. De fleste hiv 1-isolater fra patienter i begge behandlingsgrupper, der udviklede resistensmutationer over for elvitegravir i integrase, udviklede også resistensmutationer over for emtricitabin i RT.

Hos patienter med samtidig infektion med hiv og HBV

I et klinisk studie med hiv-inficerede, virologisk supprimerede patienter med samtidig infektion med kronisk hepatitis B, som fik emtricitabin og tenofoviralfenamid sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (E/C/F/TAF), i 48 uger (GS-US-292-1249, n = 72), var 2 patienter kvalificerede til resistensanalyse. Hos disse 2 patienter blev ingen aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for nogen af komponenterne i E/C/F/TAF identificeret i hiv-1 eller HBV.

Krydsresistens hos hiv 1-inficerede, behandlingsnaive eller virologisk supprimerede patienter

Emtricitabin-resistente vira med M184V/I-substitution var krydsresistente over for lamivudin, men havde bevaret følsomhed for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin.

K65R- og K70E-mutationer resulterer i nedsat følsomhed for abacavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin og tenofovir, men de bevarer følsomhed for zidovudin.

Multinukleosid-resistent hiv 1 med en T69S dobbelt indsætningsmutation eller med et Q151M-mutationskompleks, der omfattede K65R, viste en nedsat følsomhed over for tenofoviralfenamid.

Kliniske data

Der er ikke udført studier af virkning og sikkerhed hos behandlingsnaive patienter med Descovy.

Den kliniske virkning af Descovy blev klarlagt fra studier udført med emtricitabin og tenofovirafenamid, når det blev givet sammen med elvitegravir og cobicistat som fastdosis kombinationstabletten E/C/F/TAF.

Hiv 1-inficerede, behandlingsnaive patienter

I studie GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 blev patienterne randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten emtricitabin 200 mg og tenofovirafenamid 10 mg (n = 866) én gang dagligt eller emtricitabin 200 mg +tenofovirdisoproxil (som fumarat) 245 mg (n = 867) én gang dagligt, begge givet sammen med elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg som en fastdosis kombinationstablet.

Gennemsnitsalderen var 36 år (interval: 18-76), 85 % var mænd, 57 % var hvide, 25 % var sorte, og 10 % var asiater. 19 % af patienterne blev identificeret som af spansk/latinsk herkomst. Den gennemsnitlige plasma hiv 1-rna ved *baseline* var 4,5 log₁₀ kopier/ml (interval: 1,3-7,0), og 23 % havde viral load ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml. Det gennemsnitlige CD4+ celletal ved *baseline* var 427 celler/mm³ (interval: 0-1.360), og 13 % havde et CD4+ celletal på < 200 celler/mm³.

E/C/F/TAF udviste statistisk superioritet ved at opnå hiv 1-rna < 50 kopier/ml, sammenlignet med E/C/F/TDF ved uge 144. Forskellen i procent var 4,2 % (95 % CI: 0,6 % til 7,8 %). Samlede behandlingsresultater efter 48 og 144 uger vises i tabel 4.

Tabel 4: Samlede virologiske resultater i studie GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 ved uge 48 og 144^{a,b}

	Uge 48		Uge 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 kopier/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Behandlingsforskel	2,0 % (95 % CI: -0,7 % til 4,7 %)		4,2 % (95 % CI: 0,6 % til 7,8 %)	
Hiv 1-rna ≥ 50 kopier/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Ingen virologiske data ved uge 48- eller uge 144-vinduet	4 %	6 %	11 %	16 %
Seponerede forsøglægemiddel som følge af AE eller død ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Seponerede forsøglægemiddel som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv 1-rna < 50 kopier/ml ^c	2 %	4 %	9 %	11 %
Manglende data i tidsvinduet, men får forsøglægemiddel	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Andel (%) patienter med hiv 1-rna < 50 kopier/ml pr. undergruppe				
Alder				
< 50 år	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 år	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Køn				
Mand	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Kvinde	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Etnicitet				
Sort	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Ikke sort	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Viral load ved <i>baseline</i>				
≤ 100.000 kopier/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100.000 kopier/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
CD4+ celletal ved <i>baseline</i>				
< 200 celler/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 celler/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)

	Uge 48		Uge 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 < 20 kopier/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Behandlingsforskel	0,4 % (95 % CI: -3,0 % til 3,8 %)		5,4 % (95 % CI: 1,5 % til 9,2 %)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat

a Uge 48-vindue var fra dag 294 til 377 (inklusive); uge 144-vinduet var fra dag 966 til 1049 (inklusive).

b I begge studier blev patienterne stratificeret ved *baseline* hiv 1-rna (≤ 100.000 kopier/ml, > 100.000 kopier/ml til ≤ 400.000 kopier/ml eller > 400.000 kopier/ml) ved CD4+ celletal (< 50 celler/ μ l, 50-199 celler/ μ l eller ≥ 200 celler/ μ l), og ved region (USA eller uden for USA).

c Omfatter patienter, som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48- eller 144-vinduet, patienter, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event* (AE), død eller manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en viral load på ≥ 50 kopier/ml.

d Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en AE eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.

e Omfatter patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en AE, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

Den gennemsnitlige stigning i CD4+-celletal fra *baseline* i uge 48 var 230 celler/ mm^3 hos patienter, der fik E/C/F/TAF, og 211 celler/ mm^3 hos patienter, der fik E/C/F/TDF ($p = 0,024$), og 326 celler/ mm^3 hos patienter, der fik E/C/F/TAF, og 305 celler/ mm^3 hos patienter, der fik E/C/F/TDF ($p = 0,06$), i uge 144.

Den kliniske virkning af Descovy hos behandlingsnaive patienter blev også klarlagt fra et studie udført med emtricitabin og tenofovirafenamid (10 mg), når det blev givet sammen med darunavir (800 mg) og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (D/C/F/TAF). I studie GS-US-299-0102 blev patienterne randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten fastdosis kombinationen D/C/F/TAF én gang dagligt ($n = 103$) eller darunavir og cobicistat og emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat én gang dagligt ($n = 50$). Andelene af patienter med plasma hiv 1-rna < 50 kopier/ml og < 20 kopier/ml er vist i tabel 5.

Tabel 5: Virologiske resultater af studie GS-US-299-0102 ved uge 24 og 48^a

	Uge 24		Uge 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat og emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat og emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat (n = 50)
Hiv 1-rna < 50 kopier/ml	75 %	74 %	77 %	84 %
Behandlingsforskel	3,3 % (95 % CI: -11,4% til 18,1 %)		-6,2 % (95 % CI: -19,9 % til 7,4 %)	
Hiv 1-rna ≥ 50 kopier/ml^b	20 %	24 %	16 %	12 %
Ingen virologiske data ved uge 48-vinduet	5 %	2 %	8 %	4 %
Seponerede forsøgslægemiddel som følge af AE eller død ^c	1 %	0	1 %	2 %
Seponerede forsøgslægemiddel som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv 1-rna < 50 kopier/ml ^d	4 %	2 %	7 %	2 %
Manglende data i tidsvinduet, men får forsøgslægemiddel	0	0	0	0

	Uge 24		Uge 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat og emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat og emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat (n = 50)
Hiv 1-rna < 20 kopier/ml	55 %	62 %	63 %	76 %
Behandlingsforskel	-3,5% (95 % CI: -19,8 % til 12,7 %)		-10,7 % (95 % CI: -26,3 % til 4,8 %)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamid

a Uge 48-vinduet var fra dag 294 til 377 (inklusive).

b Omfatter patienter, som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48-vinduet, patienter, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event* (AE), død eller manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en viral load på ≥ 50 kopier/ml.

c Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en AE eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.

d Omfatter patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en AE, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

Hiv 1-inficerede, virologisk supprimerede patienter

I studie GS-US-311-1089 blev virkningen og sikkerheden ved skift fra emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat til Descovy, mens det tredje antiretrovirale stof blev fortsat, evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet studie af virologisk supprimerede hiv 1-inficerede voksne (n = 663). Patienterne skal have haft stabil supprimering (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) i deres regime ved *baseline* i mindst 6 måneder og have hiv 1 uden resistensmutationer for emtricitabin eller tenofoviralafenamid, før de indgik i studiet. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 enten til et skift til Descovy (n = 333) eller blev på deres regime indeholdende emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat ved *baseline* (n = 330). Patienterne blev stratificeret ved klassen for det tredje stof i deres tidligere behandlingsregime. Ved *baseline* fik 46 % af patienter emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat i kombination med en boosted PI og 54 % af patienterne fik emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat i kombination med et ikke boosted tredje stof.

Behandlingsresultaterne for studie GS-US-311-1089 til og med uge 48 og 96 vises i tabel 6.

Tabel 6: Virologiske resultater af studie GS-US-311-1089 ved uge 48^a og 96^b

	Uge 48		Uge 96	
	Regime indeholdende Descovy (n = 333)	Regime indeholdende emtricitabin/tenofovi rdisoproxilfumarat (n = 330)	Regime indeholdende Descovy (n = 333)	Regime indeholdende emtricitabin/tenofovi rdisoproxilfumarat (n = 330)
Hiv 1-rna < 50 kopier/ml	94 %	93 %	89 %	89 %
Behandlingsforskel	1,3% (95 % CI: -2,5 % til 5,1 %)		-0,5 % (95 % CI: -5,3 % til 4,4 %)	
Hiv 1-rna ≥ 50 kopier/ ml^c	< 1 %	2 %	2 %	1 %

	Uge 48		Uge 96	
	Regime indeholdende Descovy (n = 333)	Regime indeholdende emtricitabin/tenofovir rdisoproxilfumarat (n = 330)	Regime indeholdende Descovy (n = 333)	Regime indeholdende emtricitabin/tenofovir rdisoproxilfumarat (n = 330)
Ingen virologiske data ved uge 48- eller 96-vinduet	5 %	5 %	9 %	10 %
Seponerede forsøglægemiddel som følge af AE eller død ^d	2 %	1 %	2 %	2 %
Seponerede forsøglægemiddel som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv 1-rna < 50 kopier/ml ^e	3 %	5 %	7 %	9 %
Manglende data i tidsvinduet, men får forsøglægemiddel	< 1 %	0	0	< 1 %
Andel (%) patienter med hiv 1-rna < 50 kopier/ml pr. tidligere behandlingsregime				
Boostede PI'er	142/155 (92 %)	140/151 (93 %)	133/155 (86 %)	133/151 (88 %)
Andre tredje stoffer	172/178 (97 %)	167/179 (93 %)	162/178 (91 %)	161/179 (90 %)

PI = proteasehæmmer

a Uge 48-vinduet var fra dag 294 til 377 (inklusive).

b Uge 96-vinduet var fra dag 630 til 713 (inklusive).

c Omfatter patienter, som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48- eller uge 96-vinduet, patienter, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event* (AE), død eller manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en viral load på ≥ 50 kopier/ml.

d Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en AE eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.

e Omfatter patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en AE, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

I studie GS-US-311-1717 blev patienter, som var virologisk supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) i deres regime indeholdende abacavir/lamivudin i mindst 6 måneder, randomiseret i forholdet 1:1 enten til et skift til Descovy (n = 280), mens de fortsatte med det tredje stof ved baseline eller blev på deres baseline regime indeholdende abacavir/lamivudin (n = 276).

Patienterne blev stratificeret ved klassen for det tredje stof i deres tidligere behandlingsregime. Ved baseline fik 30 % af patienter abacavir/lamivudin i kombination med en boosted PI og 70 % af patienterne fik abacavir/lamivudin i kombination med et ikke boosted tredje stof. De virologiske succesrater ved uge 48 var: Regime indeholdende Descovy: 89,7 % (227 af 253 patienter); Regimen indeholdende abacavir/lamivudin: 92,7 % (230 af 248 patienter). Ved uge 48 var skiftet til et regime indeholdende Descovy non-inferiøret i forhold til at blive på et baseline regime indeholdende abacavir/lamivudin til at vedligeholde hiv 1-rna < 50 kopier/ml.

Hiv 1-inficerede patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion

I studie GS-US-292-0112 blev virkning og sikkerhed af emtricitabin og tenofovirafenamid evalueret i et ublindt klinisk studie, hvor 242 hiv 1-inficerede patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min) blev skiftet til emtricitabin og tenofovirafenamid (10 mg), givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Patienterne var virologisk supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) i mindst 6 måneder, før de skiftede.

Gennemsnitsalderen var 58 år (interval: 24-82) med 63 patienter (26 %), som var ≥ 65 år. 79 % var mænd, 63 % var hvide, 18 % var sorte og 14 % var asiater. 13 % procent af patienterne blev identificeret som af spansk/latinsk herkomst. Ved *baseline* var median eGFR 56 ml/min, og 33 % af patienterne havde en eGFR fra 30 til 49 ml/min. Det gennemsnitlige CD4+ celletal ved *baseline* var 664 celler/mm³ (interval: 126-1.813).

Ved uge 144 havde 83,1 % (197/237 patienter) stadig hiv 1-rna < 50 kopier/ml, efter de var skiftet til emtricitabin og tenofoviralfenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet.

I studie GS-US-292-1825 blev virkning og sikkerhed af emtricitabin og tenofoviralfenamid, givet i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet, evalueret i et ublindt klinisk studie med én behandlingsarm, hvor 55 hiv 1-inficerede voksne med nyresygdom i slutstadiet (eGFR_{CG} < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse i mindst 6 måneder, inden de skiftede til emtricitabin og tenofoviralfenamid, fik elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Patienterne var virologisk supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) i mindst 6 måneder, før de skiftede.

Gennemsnitsalderen var 48 år (interval: 23-64). 76 % af patienterne var mænd, 82 % var sorte og 18 % var hvide. Femten procent af patienterne identificerede sig som af spansk/latinsk herkomst. Det gennemsnitlige CD4+ celletal ved *baseline* var 545 celler/mm³ (interval: 205-1473). Ved uge 48 havde 81,8 % (45/55 patienter) stadig hiv 1-rna < 50 kopier/ml, efter de var skiftet til emtricitabin og tenofoviralfenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Der var ingen klinisk signifikante ændringer i fastende laboratorieprøver for lipider hos patienter, som skiftede.

Patienter med samtidig infektion med hiv og HBV

Sikkerheden og virkningen af emtricitabin og tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (E/C/F/TAF) blev evalueret i det ublindede studie GS-US-292-1249 hos voksne patienter med samtidig infektion med hiv-1 eller kronisk hepatitis B. 69 ud af de 72 patienter havde tidligere fået TDF-baseret antiretroviral behandling. Ved starten af behandlingen med E/C/F/TAF havde 72 patienter været hiv-supprimerede (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i mindst 6 måneder med eller uden supprimering af HBV DNA, og de havde kompenseret leverfunktion. Gennemsnitsalderen var 50 år (interval: 28-67), 92 % af patienterne var mænd, 69 % var hvide, 18 % var sorte, og 10 % var asiater. Det gennemsnitlige CD4+ celletal ved *baseline* var 636 celler/mm³ (interval: 263-1498). 86 procent af patienterne (62/72) var HBV-supprimerede (HBV DNA < 29 IE/ml), og 42 % (30/72) var HBeAg-positive ved *baseline*.

Ud af de patienter, som var HBeAg-positive ved baseline, opnåede 1/30 (3,3 %) serokonvertering til anti-HBe ved uge 48. Ud af de patienter, som var HBsAg-positive ved baseline, opnåede 3/70 (4,3 %) serokonvertering til anti-HBs ved uge 48.

Ved uge 48 havde 92 % af patienterne (66/72) stadig hiv-1 RNA < 50 kopier/ml efter skift til emtricitabin og tenofoviralfenamid administreret sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Den gennemsnitlige ændring i CD4+ celletal i forhold til baseline ved uge 48 var -2 celler/mm³. 92 procent (66/72 patienter) havde HBV DNA < 29 IE/ml ved brug af analyse, hvor manglende data = svigt ved uge 48. Ud af de 62 patienter, som var HBV-supprimerede ved baseline, forblev 59 supprimerede, og 3 havde manglende data. Ud af de 10 patienter, som ikke var supprimerede ved baseline (HBV DNA \geq 29 IE/ml), blev 7 supprimerede, 2 forblev detekterbare, og 1 havde manglende data.

Der er begrænsede kliniske data vedrørende brugen af E/C/F/TAF hos patienter med samtidig infektion med hiv/HBV, som er behandlingsnaive.

Ændringer i målinger af knoglemineraltæthed

I studier af behandlingsnaive patienter var emtricitabin og tenofoviralfenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet forbundet med mindre reduktioner i

knoglemineraltæthed (BMD [bone marrow density]) sammenlignet med E/C/F/TDF til og med 144 ugers behandling, målt ved *dual energy X ray absorptiometry* [DXA]-analyse af hofte (gennemsnitlig ændring: -0,8 % versus -3,4 %, $p < 0,001$) og lænderyggen (gennemsnitlig ændring: -0,9 % versus -3,0 %, $p < 0,001$). I et separat studie var emtricitabin og tenofovirafenamid, givet sammen med darunavir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet også forbundet med mindre reduktioner i BMD (målt ved DXA-analyse af hofte og lænderyggen) til og med 48 ugers behandling, sammenlignet med darunavir, cobicistat, emtricitabin og tenofoviridisoproxilfumarat.

I et studie med virologisk supprimerede voksne patienter blev forbedringer i BMD bemærket gennem 96 uger efter skift til Descovy fra et TDF-baseret regime, sammenlignet med minimale ændringer ved fastholdelse af det TDF-baserede regime, målt ved DXA-analyse af hofte (gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på 1,9 % versus -0,3 %, $p < 0,001$) og lænderyg (gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på 2,2 % versus -0,2 %, $p < 0,001$).

I et studie med virologisk supprimerede voksne patienter skiftede BMD ikke væsentligt til og med 48 uger efter skift til Descovy fra et regime indeholdende abacavir/lamivudin sammenlignet med fastholdelse af det abacavir/lamivudin-baserede regime, målt ved DXA-analyse af hofte (gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på 0,3 % versus 0,2 %, $p = 0,55$) og lænderyg (gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på 0,1 % versus $< 0,1$ %, $p = 0,78$).

Ændringer i målinger af nyrefunktionen

I studier af behandlingsnaive patienter var emtricitabin og tenofovirafenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet til og med 144 uger forbundet med en mindre påvirkning af renale sikkerhedsparametre (målt efter 144 ugers behandling ved eGFR_{CG} og forhold mellem protein og kreatinin i urinen og efter 96 ugers behandling ved forhold mellem albumin og kreatinin i urinen) sammenlignet med E/C/F/TDF. Til og med 144 ugers behandling fik ingen forsøgspersoner seponeret E/C/F/TAF på grund af behandlingsrelaterede renale bivirkninger, sammenlignet med 12 forsøgspersoner, der fik seponeret E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

I et separat studie med behandlingsnaive patienter var emtricitabin og tenofovirafenamid givet sammen med darunavir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet forbundet med en mindre påvirkning af de renale sikkerhedsparametre til og med 48 ugers behandling sammenlignet med darunavir og cobicistat givet sammen med emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (se også pkt. 4.4).

I et studie med virologisk supprimerede voksne patienter var målinger af tubulær proteinuri tilsvarende hos patienter, der skiftede til et regime indeholdende Descovy sammenlignet med patienter, som blev på et abacavir/lamivudin-baseret regime ved *baseline*. I uge 48 var den gennemsnitlige procentvise ændring i urinretinolbindende protein til kreatininforhold 4 % i Descovy-gruppen og 16 % hos dem, som blev på et abacavir/lamivudin-baseret regimen; og i urin var forholdet af beta 2-mikroglobulin til kreatinin 4 % vs. 5 %.

Pædiatrisk population

I studie GS-US-292-0106 blev virkningen, sikkerheden og farmakokinetikken af emtricitabin og tenofovirafenamid evalueret i et ublindt studie, hvor 50 hiv 1-inficerede, behandlingsnaive unge fik emtricitabin og tenofovirafenamid (10 mg), givet sammen med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet. Patienterne havde en gennemsnitsalder på 15 år (interval: 12-17 år), og 56 % var kvinder, 12 % var asiater, og 88 % var sorte. Ved *baseline* var median hiv 1-rna i plasma 4,7 log₁₀ kopier/ml, median CD4⁺ celletal var 456 celler/mm³ (interval: 95-1.110), og median CD4⁺ % var 23 % (interval: 7-45 %). I alt havde 22 % hiv 1-rna i plasma ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml. 92 % (46/50) opnåede hiv 1-rna < 50 kopier/ml ved 48 uger, hvilket er sammenligneligt med responsrater i studier af behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne. Den gennemsnitlige stigning fra *baseline* i CD4⁺ celletal ved uge 48 var 224 celler/mm³. Der blev ikke detekteret nogen fremkomst af resistens over for E/C/F/TAF til og med uge 48.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Descovy i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af hiv 1-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Emtricitabin absorberes hurtigt og i omfattende grad efter oral administration med maksimale plasmakoncentrationer 1 til 2 timer efter dosering. Efter administration af flere orale doser af emtricitabin til 20 hiv 1-inficerede personer, var (gennemsnit \pm SD) *steady-state* maksimale plasmakoncentrationer af emtricitabin (C_{max}) $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$ og arealet under tidskurven for plasmakoncentrationen over et 24-timers doseringsinterval (AUC) var $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$. Den gennemsnitlige *steady-state* minimale plasmakoncentration 24 timer efter dosering var lig med eller større end den gennemsnitlige *in vitro* IC90-værdi for anti-hiv 1-aktivitet.

Den systemiske eksponering for emtricitabin var ikke påvirket, når emtricitabin blev administreret sammen med mad.

Efter administration af mad til raske personer blev maksimale plasmakoncentrationer observeret ca. 1 time efter dosering for tenofovirafenamid, administreret som F/TAF (25 mg) eller E/C/F/TAF (10 mg). Den gennemsnitlige C_{max} og AUC_{last} , (gennemsnit \pm SD) efter indtagelse af mad efter en enkeltdosis med 25 mg tenofovirafenamid, administreret i Descovy var hhv. $0,21 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ og $0,25 \pm 0,11$ $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$. Den gennemsnitlige C_{max} og AUC_{last} efter en enkeltdosis med 10 mg tenofovirafenamid, administreret i E/C/F/TAF var hhv. $0,21 \pm 0,10$ $\mu\text{g/ml}$ og $0,25 \pm 0,08$ $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$.

I forhold til fastende tilstand førte administrationen af tenofovirafenamid sammen med et måltid med højt fedtindhold (~800 kcal, 50 % fat) til en reduktion i tenofovirafenamid C_{max} (15-37 %) og en forhøjelse i AUC_{last} (17-77 %).

Fordeling

Emtricitabins binding *in vitro* til humane plasmaproteiner var < 4 % og uafhængig af koncentrationsområdet på 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$. Ved maksimale plasmakoncentrationer var forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i plasma og blodet $\sim 1,0$ og forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i sæd og plasma var $\sim 4,0$.

Tenofovirs binding *in vitro* til humane plasmaproteiner er $< 0,7$ % og uafhængig af koncentrationsområdet på 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. Tenofovirafenamids binding *ex vivo* til humane plasmaproteiner i prøver indsamlet i løbet af kliniske studier var ca. 80 %.

Biotransformation

In vitro-studier indikerer, at emtricitabin ikke er en hæmmer af humane CYP-enzymmer. Efter administration af [^{14}C]-emtricitabin blev hele emtricitabin-dosis genfundet i urin (~ 86 %) og i fæces (~ 14 %). Tretten procent af dosis blev genfundet i urinen som tre putative metabolitter. Emtricitabins biotransformation omfatter oxidation af thiolgruppen, så der dannes 3'-sulfoxid-diastereomere (~ 9 % af dosen) og konjugering med glucuronsyre til at danne 2'-O-glucuronid (~ 4 % af dosen). Ingen andre metabolitter kunne identificeres.

Metabolisme er en større eliminationsvej for tenofovirafenamid hos mennesker. Således metaboliseres > 80 % af en oral dosis. *In vitro*-studier har vist, at tenofovirafenamid metaboliseres til tenofovir (primær metabolit) af cathepsin A i PBMC'er (herunder lymfocytter og andre hiv-målceller) og makrofager og af carboxylesterase-1 i hepatocytter. *In vivo* hydrolyseres tenofovirafenamid i cellerne til at danne tenofovir (primær metabolit), som fosforileres til den aktive metabolit tenofoviridiphosphat. I kliniske studier af mennesker resulterede en 10 mg oral dosis af tenofovirafenamid (givet sammen med emtricitabin og elvitegravir og cobicistat) i

tenofoviridiphosphatkoncentrationer > 4 gange højere i PBMC'er og > 90 % lavere koncentrationer af tenofovir i plasma sammenlignet med en 245 mg oral dosis af tenofoviridisoproxil (som fumarat) (givet sammen med emtricitabin og elvitegravir og cobicistat).

In vitro metaboliseres tenofoviralfenamid ikke af CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralfenamid metaboliseres kun minimalt af CYP3A4. Ved samtidig administration af et teststof, den moderate CYP3A-inducer efavirenz, var eksponeringen af tenofoviralfenamid ikke påvirket signifikant. Efter administration af tenofoviralfenamid viste plasma [¹⁴C]-radioaktivitet en tidsafhængig profil med tenofoviralfenamid som det hyppigste stof i de første par timer og urinsyre i den resterende periode.

Elimination

Emtricitabin udskilles primært gennem nyrene med komplet genfinding af dosis opnået i urin (ca. 86 %) og fæces (ca. 14 %). 13 % af emtricitabindosen blev genfundet i urinen som tre metabolitter. Emtricitabins systemiske clearance var i gennemsnit 307 ml/min. Efter oral administration er emtricitabins eliminationshalveringstid ca. 10 timer.

Den renale udskillelse af intakt tenofoviralfenamid er en mindre metaboliseringsvej med < 1 % af dosen elimineret i urinen. Tenofoviralfenamid elimineres primært efter metabolisme til tenofovir. Tenofoviralfenamid og tenofovir har en median halveringstid i plasma på hhv. 0,51 og 32,37 timer. Tenofovir elimineres af nyrene, både ved glomerulusfiltration og aktiv tubulær sekretion.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Alder, køn og etnicitet

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle på grund af alder, køn eller etnicitet for emtricitabin eller tenofoviralfenamid.

Pædiatrisk population

Eksponeringer for emtricitabin og tenofoviralfenamid (givet sammen med elvitegravir og cobicistat), der blev opnået hos 24 pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år, som fik emtricitabin og tenofoviralfenamid, givet sammen med elvitegravir og cobicistat i studie GS-US-292-0106, var sammenlignelig med eksponeringer opnået hos behandlingsnaive voksne (tabel 7).

Tabel 7: Farmakokinetik for emtricitabin og tenofoviralfenamid hos antiretroviral-naive unge og voksne

	Unge			Voksne		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng•t/ml)	14.424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	Ikke relevant	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	Ikke relevant	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamidfumarat

FTC = emtricitabin, TAF = tenofoviralfenamidfumarat, TFV = tenofovir

Data vises som gennemsnit (% CV).

a n = 24 unge (GS-US-292-0106), n = 19 voksne (GS-US-292-0102)

b n = 23 unge (GS-US-292-0106, populationsfarmakokinetisk analyse)

c n = 539 (TAF) eller 841 (TFV) voksne (GS-US-292-0111 og GS-US-292-0104, populationsfarmakokinetisk analyse)

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for tenofoviralfenamid eller tenofovir hos raske personer og hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl ≥ 15 ml/min og < 30 ml/min) i et fase 1-studie af tenofoviralfenamid. I et separat fase 1-studie udelukkende med emtricitabin var gennemsnitlig systemisk emtricitabin eksponering

højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•t/ml) end hos personer med normal nyrefunktion (11,8 µg•t/ml). Sikkerheden af emtricitabin og tenofovirafenamid er ikke klarlagt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl ≥ 15 ml/min og < 30 ml/min).

Eksposering for emtricitabin og tenofovir hos 12 patienter med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse, som fik emtricitabin og tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (E/C/F/TAF) i studie GS-US-292-1825, var signifikant højere end hos patienter med normal nyrefunktion. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for tenofovirafenamid hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse sammenlignet med hos patienter med normal nyrefunktion. Der identificeredes ingen nye sikkerhedsproblemer hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse, som fik emtricitabin og tenofovirafenamid i kombination med elvitegravir og cobicistat som en fastdosis kombinationstablet (se pkt. 4.8).

Der foreligger ingen farmakokinetiske data om emtricitabin eller tenofovirafenamid hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min), som ikke er i kronisk hæmodialyse. Sikkerheden af emtricitabin og tenofovirafenamid er ikke klarlagt hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Emtricitabins farmakokinetik er ikke undersøgt hos personer med nedsat leverfunktion. Imidlertid metaboliseres emtricitabin ikke signifikant af leverenzymmer, så påvirkningen af nedsat leverfunktion bør være begrænset.

Der blev ikke observeret klinisk relevante ændringer i farmakokinetikken for tenofovirafenamid eller dets metabolit tenofovir hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Den totale plasmakoncentration af tenofovirafenamid og tenofovir var lavere hos patienter med svært nedsat leverfunktion end hos personer med normal leverfunktion. Når der korrigeres for proteinbinding, er plasmakoncentrationerne af ubundet (frit) tenofovirafenamid sammenlignelige ved svært nedsat leverfunktion og normal leverfunktion.

Samtidig infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus

Emtricitabins og tenofovirafenamids farmakokinetik er ikke blevet fuldt evalueret hos patienter med samtidig infektion med HBV og/eller HCV.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data for emtricitabin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Emtricitabin har vist lavt karcinogent potentiale hos mus og rotter.

Non-kliniske studier af tenofovirafenamid hos rotter og hunde viste, at knogler og nyrer var de primære målorganer for toksicitet. Knogletoksicitet blev observeret som nedsat BMD hos rotter og hunde ved eksponeringer for tenofovir, der var mindst fire gange større, end hvad der forventes efter administration af Descovy. En minimal infiltration af histiocytter var til stede i øjet på hunde ved eksponeringer over for hhv. tenofovirafenamid og tenofovir, der var ca. 4 og 17 gange større, end hvad der forventes efter administration af Descovy.

Tenofovirafenamid var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitets-assays.

Da der er en lavere eksponering for tenofovir hos rotter og mus efter administration af tenofovirafenamid sammenlignet med tenofoviridisoproxilfumarat, blev der kun udført karcinogenicitetsstudier og et peri-postnalt studie hos rotter med tenofoviridisoproxilfumarat. Ingen speciel risiko for mennesker blev vist i konventionelle studier af karcinogent potentiale og reproduktions- og udviklingstoksicitet. Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre.

Tenofovirdisoproxilfumarat reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i peri-postnatale toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol
Titandioxid
Macrogol 3350
Talcum
Indigocarmin aluminiumpigment (E132)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-beholder med børnesikret skruelåg af polypropylen foret med induktionsaktiveret aluminiumsfolie indeholdende 30 filmovertrukne tabletter. Hver beholder indeholder silicagel-tørremiddel og en vatspiral af polyester.

Fås i pakninger, der indeholder 1 beholder med 30 filmovertrukne tabletter og i pakninger, der indeholder 60 (2 beholdere med 30) og 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1099/003

EU/1/16/1099/004

EU/1/16/1099/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21 april 2016

Dato for seneste fornyelse: 11 februar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om Descovy findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ BEHOLDER OG PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Descovy 200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter
emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat, svarende til 10 mg tenofoviralfenamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

60 (2 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. **Hold beholderen tæt tillukket.**

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1099/001 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1099/002 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1099/005 60 (2 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Descovy 200 mg/10 mg [Kun på den ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ BEHOLDER OG KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Descovy 200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
emtricitabin/tenofovirafenamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg emtricitabin og tenofovirafenamidfumarat, svarende til 25 mg tenofovirafenamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

60 (2 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. **Hold beholderen tæt tillukket.**

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1099/003 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1099/004 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1099/006 60 (2 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Descovy 200 mg/25 mg [Kun på den ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Descovy 200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter emtricitabin/tenofoviralfenamid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Descovy
3. Sådan skal De tage Descovy
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Descovy indeholder to aktive stoffer:

- **emtricitabin**, et antiretroviralt lægemiddel, af en type, der kaldes en nukleosid-revers transkriptase-hæmmer (NRTI)
- **tenofoviralfenamid**, et antiretroviralt lægemiddel, af en type, der kaldes en nukleotid-revers transkriptase-hæmmer (NtRTI)

Descovy hæmmer virkningen af revers transkriptase-enzymet, som er afgørende for, at virusmængden kan øges. Descovy nedsætter derfor mængden af hiv i Deres krop.

Descovy i kombination med andre lægemidler er til **behandling af infektion med humant immundefekt virus 1 (hiv 1)** hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 35 kg.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Descovy

Tag ikke Descovy

- Hvis De er allergisk over for **emtricitabin**, **tenofoviralfenamid** eller et af de øvrige indholdsstoffer i Descovy (angivet i punkt 6 i denne indlægsseddel).

Advarsler og forsigtighedsregler

De skal fortsætte med at være under lægens opsyn, mens De tager Descovy.

Dette lægemiddel helbreder ikke hiv-infektionen. Mens De tager Descovy, kan De stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

Kontakt lægen, før De tager Descovy:

- **Hvis De har leverproblemer, eller hvis De tidligere har lidt af en leversygdom, herunder hepatitis (gulsot).** Patienter med leversygdom, inklusiv kronisk hepatitis B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har en forhøjet risiko for alvorlige og potentielt livstruende bivirkninger i leveren. Hvis De har en hepatitis B-infektion, vil Deres læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for Dem.

Hvis De har en hepatitis B-infektion, kan leverproblemerne blive værre, efter De holder op med at tage Descovy. Hold ikke op med at tage Descovy uden at tale med lægen: se punkt 3, *Hold ikke op med at tage Descovy.*

- Det kan være, at Deres læge vælger ikke at ordinere Descovy til Dem, hvis Deres virus har en bestemt resistensmutation, da Descovy muligvis ikke vil være i stand til at reducere mængden af hiv i Deres krop lige så effektivt.
- **Hvis De har haft nyresygdom eller hvis prøver har vist problemer med Deres nyrer.** Ved påbegyndelse af og under behandling med Descovy kan Deres læge bestille blodprøver for at overvåge, hvordan Deres nyrer virker.

Mens De tager Descovy

Når De begynder med at tage Descovy, skal De holde øje med:

- **Tegn på betændelse eller infektion**
- **Ledsmerter, stivhed eller knogleproblemer**

→ **Hvis De bemærker nogle af disse symptomer, skal De straks fortælle det til lægen.** Se punkt 4, *Bivirkninger*, for yderligere oplysninger.

Der er en mulighed for, at De kan opleve nyreproblemer, når De tager Descovy over længere tid (se *Advarsler og forsigtighedsregler*).

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn i alderen 11 år eller derunder eller børn, som vejer under 35 kg. Anvendelsen af Descovy til børn i alderen 11 år eller derunder er ikke undersøgt endnu.

Brug af andre lægemidler sammen med Descovy

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Descovy kan påvirke eller påvirkes af andre lægemidler. Som et resultat heraf kan mængden af Descovy eller andre lægemidler i Deres blod ændres. Dette kan forhindre, at Deres lægemiddel virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at lægen justerer Deres dosis eller kontrollerer Deres blod.

Lægemidler, der anvendes til behandling af infektion med hepatitis B:

De må ikke tage Descovy sammen med lægemidler, der indeholder:

- **tenofoviralfenamid**
- **tenofovirdisoproxil**
- **lamivudin**
- **adefovirdipivoxil**

→ **Fortæl altid lægen,** hvis De tager nogen af disse lægemidler.

Andre former for lægemidler:

Kontakt lægen, hvis De tager:

- **antibiotika**, der anvendes til at behandle bakterieinfektioner, herunder tuberkulose, og indeholder:
 - rifabutin, rifampicin og rifapentin
- **antivirale lægemidler, der anvendes til at behandle hiv:**
 - emtricitabin og tipranavir
- **antikonvulsiva**, der anvendes til at behandle epilepsi, såsom:
 - carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital og phenytoin
- **naturlægemidler**, der anvendes til at behandle depression og angst, og indeholder:
 - Perikon (*Hypericum perforatum*)

→ **Fortæl lægen, hvis De tager disse eller andre lægemidler.** Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte Deres læge.

Graviditet og amning

- Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.
- Fortæl det straks til lægen, hvis De bliver gravid, og spørg om de potentielle fordele og risici for Dem og Deres barn i forbindelse med Deres antiretrovirale behandling.

Hvis De har taget Descovy under Deres graviditet, kan lægen anmode om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelse mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

De må ikke amme, mens De er i behandling med Descovy, fordi et af de aktive stoffer i dette lægemiddel udskilles i mælken.

Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis De ammer eller påtænker at amme, **bør De drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

Descovy kan forårsage svimmelhed. Før ikke motorkøretøj og lad være med at cykle og lad være med at arbejde med værktøj eller betjene maskiner, hvis De bliver svimmel, når De tager Descovy.

Descovy indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De tage Descovy

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er:

Voksne: en tablet om dagen sammen med eller uden mad

Unge i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 35 kg: en tablet om dagen sammen med eller uden mad

Det anbefales at tabletten ikke tygges eller knuses på grund af den bitre smag.

Hvis De har svært ved at sluge tabletten hel, kan De dele den halvt over. Tag begge halvdele lige efter hinanden for at få den fulde dosis. Den delte tablet må ikke gemmes.

Tag altid den dosis, Deres læge har anbefalet for at sikre, at lægemidlet er fuldt ud effektivt, og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. De må ikke ændre Deres dosis, medmindre De har fået besked på det af Deres læge.

Hvis De er i dialyse, skal De tage Deres daglige dosis Descovy, efter De har fuldført Deres dialyse.

Hvis De har taget for mange Descovy

Hvis De tager mere end den anbefalede dosis Descovy, kan De have større risiko for at få bivirkninger fra dette lægemiddel (se punkt 4, *Bivirkninger*).

Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag beholderen med, så De kan vise, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Descovy

Det er vigtigt, at De husker at tage hver dosis af Descovy.

Hvis De har glemt at tage en dosis:

- **Hvis De kommer i tanker om det inden for 18 timer** efter det tidspunkt, De normalt tager Descovy på, skal De tage tabletten så hurtigt som muligt. Derefter tages den næste dosis som sædvanligt.
- **Hvis De kommer i tanker om det 18 timer eller længere** efter det tidspunkt, De normalt tager Descovy på, skal De ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis De kaster op mindre end 1 time efter, De har taget Descovy, skal De tage en ny tablet.

Hold ikke op med at tage Descovy

Hold ikke op med at tage Descovy uden at tale med Deres læge. Hvis De holder op med at tage Descovy, kan det i alvorlig grad påvirke hvor godt fremtidig behandling virker. Hvis Descovy stoppes uanset årsagen, skal De tale med Deres læge, før De igen begynder at tage Descovy tabletter.

Når De snart ikke har mere af Descovy, skal De bede om mere fra lægen eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da virusmængden igen kan begynde at stige, hvis lægemidlet stoppes, selv for et par dage. Sygdommen kan så blive sværere at behandle.

Hvis De har både hiv-infektion og hepatitis B, er det meget vigtigt ikke at ophøre med at tage Descovy uden først at konsultere Deres læge. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose kan det medføre en forværring af hepatitis hvis behandlingen stoppes, hvilket kan være livstruende.

→ Bemærk De nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, **skal De omgående oplyse Deres læge herom**, især hvis det drejer sig om symptomer, som De normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger: Fortæl det straks til lægen

- **Ethvert tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) og som har haft opportunistiske infektioner tidligere (infektioner, der forekommer hos personer med et svagt immunsystem) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner kort tid efter den antiretrovirale behandling startes. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunreaktion, hvilket gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer.
 - **Autoimmunsygdomme** (når immunsystemet angriber sundt kropsvæv) kan også opstå, efter De begynder at tage lægemidler mod hiv-infektion. Autoimmunsygdomme kan opstå mange måneder efter behandlingsstart. Vær opmærksom på symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom:
 - muskelsvaghed
 - svaghed, der begynder i hænder og fødder og bevæger sig op mod selve kroppen
 - hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
- Hvis De bemærker de ovenstående bivirkninger, skal De straks fortælle det til lægen.

Meget almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- kvalme

Almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- unormale drømme
- hovedpine
- svimmelhed
- diarré
- opkastning
- mavesmerter
- afgang af tarmluft (*flatulens*)
- udslæt
- træthed

Ikke almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- lavt antal røde blodlegemer (*anæmi*)
- problemer med fordøjelsen, som resulterer i ubehag efter måltider (*dyspepsi*)
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg (*angioødem*)
- kløe (*pruritus*)
- nældefeber (*urticaria*)
- ledsmerter (*artragi*)

→ Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige, skal De fortælle det til lægen.

Andre bivirkninger, der kan observeres under hiv-behandling

Hyppigheden af de følgende bivirkninger er ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

- **Knogleproblemer.** Nogle patienter, der tager antiretrovirale kombinationslægemidler, såsom Descovy, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes *osteonekrose* (knoglevævsdød, forårsaget af manglende blodforsyning til knoglerne). Indtagelse af denne type lægemiddel i lang tid, indtagelse af binyrebarkhormoner, indtagelse af alkohol, et meget svagt immunsystem og overvægt kan være nogle af de mange risikofaktorer for at udvikle denne sygdom. Tegn på osteonekrose er:
 - stivhed i led
 - smerter (især i hofter, knæ og skuldre)
 - bevægelsesbesvær

→ Hvis De bemærker nogle af disse symptomer, skal De fortælle det til lægen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glucose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-lægemidlet. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og beholderen efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

Spørg på apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Descovy indeholder:

Aktive stoffer: emtricitabin og tenofoviralfenamid. Hver Descovy filmovertrukket tablet indeholder 200 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat svarende til 10 mg tenofoviralfenamid.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne:

Mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat.

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol, titandioxid, macrogol 3350, talcum, jernoxid, sort (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Descovy filmovertrukne tabletter er grå, rektangulære tabletter, på den ene side præget med ”GSI” og tallet ”210” på den anden side af tabletten.

Descovy leveres i beholdere, der indeholder 30 tabletter (med et silicagel-tørremiddel, der skal opbevares i beholderen for at hjælpe med at beskytte tabletterne). Silicagel-tørremidlet er i et separat brev eller en separat beholder og må ikke sluges.

Fås i pakninger, der indeholder 1 beholder med 30 filmovertrukne tabletter og pakninger, der indeholder 60 (2 beholdere med 30) og 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Fremstiller:

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

De kan finde yderligere oplysninger om Descovy på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Descovy 200 mg/25 mg filmovertrukne tabletter emtricitabin/tenofoviralfenamid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Øversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Descovy
3. Sådan skal De tage Descovy
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Descovy indeholder to aktive stoffer:

- **emtricitabin**, et antiretroviralt lægemiddel, af en type, der kaldes en nukleosid-revers transkriptase-hæmmer (NRTI)
- **tenofoviralfenamid**, et antiretroviralt lægemiddel, af en type, der kaldes en nukleotid-revers transkriptase-hæmmer (NtRTI)

Descovy hæmmer virkningen af revers transkriptase-enzymet, som er afgørende for, at virusmængden kan øges. Descovy nedsætter derfor mængden af hiv i Deres krop.

Descovy i kombination med andre lægemidler er til **behandling af infektion med humant immundefekt virus 1 (hiv 1)** hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 35 kg.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Descovy

Tag ikke Descovy

- Hvis De er allergisk over for emtricitabin, tenofoviralfenamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Descovy (angivet i punkt 6 i denne indlægsseddel).

Advarsler og forsigtighedsregler

De skal fortsætte med at være under lægens opsyn, mens De tager Descovy.

Dette lægemiddel helbreder ikke hiv-infektionen. Mens De tager Descovy, kan De stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

Kontakt lægen, før De tager Descovy:

- **Hvis De har leverproblemer, eller hvis De tidligere har lidt af en leversygdom, herunder hepatitis (gulsot).** Patienter med leversygdom, inklusiv kronisk hepatitis B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har en forhøjet risiko for alvorlige og potentielt livstruende bivirkninger i leveren. Hvis De har en hepatitis B-infektion, vil Deres læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for Dem.

Hvis De har en hepatitis B-infektion, kan leverproblemerne blive værre, efter De holder op med at tage Descovy. Hold ikke op med at tage Descovy uden at tale med lægen: se punkt 3, *Hold ikke op med at tage Descovy.*

- Det kan være, at Deres læge vælger ikke at ordinere Descovy til Dem, hvis Deres virus har en bestemt resistensmutation, da Descovy muligvis ikke vil være i stand til at reducere mængden af hiv i Deres krop lige så effektivt.
- **Hvis De har haft nyresygdom eller hvis prøver har vist problemer med Deres nyrer.** Ved påbegyndelse af og under behandling med Descovy kan Deres læge bestille blodprøver for at overvåge, hvordan Deres nyrer virker.

Mens De tager Descovy

Når De begynder med at tage Descovy, skal De holde øje med:

- **Tegn på betændelse eller infektion**
- **Ledsmerter, stivhed eller knogleproblemer**

→ **Hvis De bemærker nogle af disse symptomer, skal De straks fortælle det til lægen.** Se punkt 4, *Bivirkninger*, for yderligere oplysninger.

Der er en mulighed for, at De kan opleve nyreproblemer, når De tager Descovy over længere tid (se *Advarsler og forsigtighedsregler*).

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn i alderen 11 år eller derunder eller børn, som vejer under 35 kg. Anvendelsen af Descovy til børn i alderen 11 år eller derunder er ikke undersøgt endnu.

Brug af andre lægemidler sammen med Descovy

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Descovy kan påvirke eller påvirkes af andre lægemidler. Som et resultat heraf kan mængden af Descovy eller andre lægemidler i Deres blod ændres. Dette kan forhindre, at Deres lægemiddel virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at lægen justerer Deres dosis eller kontrollerer Deres blod.

Lægemidler, der anvendes til behandling af infektion med hepatitis B:

De må ikke tage Descovy sammen med lægemidler, der indeholder:

- **tenofoviralfenamid**
- **tenofovirdisoproxil**
- **lamivudin**
- **adefovirdipivoxil**

→ **Fortæl altid lægen,** hvis De tager nogen af disse lægemidler.

Andre former for lægemidler:

Kontakt lægen, hvis De tager:

- **antibiotika**, der anvendes til at behandle bakterieinfektioner, herunder tuberkulose, og indeholder:
 - rifabutin, rifampicin og rifapentin
- **antivirale lægemidler, der anvendes til at behandle hiv:**
 - emtricitabin og tipranavir
- **antikonvulsiva**, der anvendes til at behandle epilepsi, såsom:
 - carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital og phenytoin
- **naturlægemidler**, der anvendes til at behandle depression og angst, og indeholder:
 - Perikon (*Hypericum perforatum*)

→ **Fortæl lægen, hvis De tager disse eller andre lægemidler.** Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte Deres læge.

Graviditet og amning

- Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.
- Fortæl det straks til lægen, hvis De bliver gravid, og spørg om de potentielle fordele og risici for Dem og Deres barn i forbindelse med Deres antiretrovirale behandling.

Hvis De har taget Descovy under Deres graviditet, kan lægen anmode om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelse mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

De må ikke amme, mens De er i behandling med Descovy, fordi et af de aktive stoffer i dette lægemiddel udskilles i mælken.

Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis De ammer eller påtænker at amme, **bør De drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

Descovy kan forårsage svimmelhed. Før ikke motorkøretøj og lad være med at cykle og lad være med at arbejde med værktøj eller betjene maskiner, hvis De bliver svimmel, når De tager Descovy.

Descovy indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De tage Descovy

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er:

Voksne: en tablet om dagen sammen med eller uden mad

Unge i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 35 kg: en tablet om dagen sammen med eller uden mad

Det anbefales at tabletten ikke tygges eller knuses på grund af den bitre smag.

Hvis De har svært ved at sluge tabletten hel, kan De dele den halvt over. Tag begge halvdele lige efter hinanden for at få den fulde dosis. Den delte tablet må ikke gemmes.

Tag altid den dosis, Deres læge har anbefalet for at sikre, at lægemidlet er fuldt ud effektivt, og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. De må ikke ændre Deres dosis, medmindre De har fået besked på det af Deres læge.

Hvis De er i dialyse, skal De tage Deres daglige dosis Descovy, efter De har fuldført Deres dialyse.

Hvis De har taget for mange Descovy

Hvis De tager mere end den anbefalede dosis Descovy, kan De have større risiko for at få bivirkninger fra dette lægemiddel (se punkt 4, *Bivirkninger*).

Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag beholderen med, så De kan vise, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Descovy

Det er vigtigt, at De husker at tage hver dosis af Descovy.

Hvis De har glemt at tage en dosis:

- **Hvis De kommer i tanker om det inden for 18 timer** efter det tidspunkt, De normalt tager Descovy på, skal De tage tabletten så hurtigt som muligt. Derefter tages den næste dosis som sædvanligt.
- **Hvis De kommer i tanker om det 18 timer eller længere** efter det tidspunkt, De normalt tager Descovy på, skal De ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis De kaster op mindre end 1 time efter, De har taget Descovy, skal De tage en ny tablet.

Hold ikke op med at tage Descovy

Hold ikke op med at tage Descovy uden at tale med Deres læge. Hvis De holder op med at tage Descovy, kan det i alvorlig grad påvirke hvor godt fremtidig behandling virker. Hvis Descovy stoppes uanset årsagen, skal De tale med Deres læge, før De igen begynder at tage Descovy tabletter.

Når De snart ikke har mere af Descovy, skal De bede om mere fra lægen eller på apoteket. Dette er meget vigtigt, da virusmængden igen kan begynde at stige, hvis lægemidlet stoppes, selv for et par dage. Sygdommen kan så blive sværere at behandle.

Hvis De har både hiv-infektion og hepatitis B, er det meget vigtigt ikke at ophøre med at tage Descovy uden først at konsultere Deres læge. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose kan det medføre en forværring af hepatitis hvis behandlingen stoppes, hvilket kan være livstruende.

→ Bemærk De nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, **skal De omgående oplyse Deres læge herom**, især hvis det drejer sig om symptomer, som De normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger: Fortæl det straks til lægen

- **Ethvert tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) og som har haft opportunistiske infektioner tidligere (infektioner, der forekommer hos personer med et svagt immunsystem) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner kort tid efter den antiretrovirale behandling startes. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunreaktion, hvilket gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer.
- **Autoimmunsygdomme** (når immunsystemet angriber sundt kropsvæv) kan også opstå, efter De begynder at tage lægemidler mod hiv-infektion. Autoimmunsygdomme kan opstå mange måneder efter behandlingsstart. Vær opmærksom på symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom:
 - muskelsvaghed
 - svaghed, der begynder i hænder og fødder og bevæger sig op mod selve kroppen
 - hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

→ Hvis De bemærker de ovenstående bivirkninger, skal De straks fortælle det til lægen.

Meget almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- kvalme

Almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- unormale drømme
- hovedpine
- svimmelhed
- diarré
- opkastning
- mavesmerter
- afgang af tarmluft (*flatulens*)
- udslæt
- træthed

Ikke almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- lavt antal røde blodlegemer (*anæmi*)
- problemer med fordøjelsen, som resulterer i ubehag efter måltider (*dyspepsi*)
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg (*angioødem*)
- kløe (*pruritus*)
- nældefeber (*urticaria*)
- ledsmerter (*artragi*)

→ Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige, skal De fortælle det til lægen.

Andre bivirkninger, der kan observeres under hiv-behandling

Hyppigheden af de følgende bivirkninger er ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

- **Knogleproblemer.** Nogle patienter, der tager antiretrovirale kombinationslægemidler, såsom Descovy, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes *osteonekrose* (knoglevævsdød, forårsaget af manglende blodforsyning til knoglerne). Indtagelse af denne type lægemiddel i lang tid, indtagelse af binyrebarkhormoner, indtagelse af alkohol, et meget svagt immunsystem og overvægt kan være nogle af de mange risikofaktorer for at udvikle denne sygdom. Tegn på osteonekrose er:
 - stivhed i led
 - smerter (især i hofter, knæ og skuldre)
 - bevægelsesbesvær

→ Hvis De bemærker nogle af disse symptomer, skal De fortælle det til lægen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glucose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-lægemidlet. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og beholderen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

Spørg på apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Descovy indeholder:

Aktive stoffer: emtricitabin og tenofoviralfenamid. Hver Descovy filmovertrukket tablet indeholder 200 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat svarende til 25 mg tenofoviralfenamid.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne:

Mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat.

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol, titandioxid, macrogol 3350, talcum, indigocarmin aluminiumpigment (E132).

Udseende og pakningsstørrelser

Descovy filmovertrukne tabletter er blå, rektangulære tabletter, på den ene side præget med ”GSI” og tallet ”225” på den anden side af tabletten.

Descovy leveres i beholdere, der indeholder 30 tabletter (med et silicagel-tørremiddel, der skal opbevares i beholderen for at hjælpe med at beskytte tabletterne). Silicagel-tørremidlet er i et separat brev eller en separat beholder og må ikke sluges.

Fås i pakninger, der indeholder 1 beholder med 30 filmovertrukne tabletter og pakninger, der indeholder 60 (2 beholdere med 30) og 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Fremstiller:

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

De kan finde yderligere oplysninger om Descovy på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.