

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Descovy 200 mg/10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 200 mg emtricitabin och tenofoviralafenamidfumarat motsvarande 10 mg tenofoviralafenamid.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Grå, rektangulär, filmdragerad tablett med dimensionerna 12,5 mm x 6,4 mm, präglad med "GSI" på ena sidan och med "210" på andra sidan av tabletten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Descovy är avsett att användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (hiv-1)-infektion hos vuxna och ungdomar (i åldern 12 år och äldre som väger minst 35 kg) (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

Dosering

Descovy ska administreras i enlighet med tabell 1.

Tabell 1: Dos av Descovy utifrån det tredje läkemedlet i hiv-behandlingen

| Dos av Descovy | Tredje läkemedlet i hiv-behandlingen (se avsnitt 4.5) |
|------------------------------------|---|
| Descovy 200/10 mg en gång dagligen | Atazanavir med ritonavir eller kobicistat Darunavir med ritonavir eller kobicistat ¹ Lopinavir med ritonavir |
| Descovy 200/25 mg en gång dagligen | Dolutegravir, efavirenz, maravirok, nevirapin, rilpivirin, raltegravir |

¹ Descovy 200/10 mg i kombination med darunavir 800 mg och kobicistat 150 mg, administrerat som tablett med fast doskombination, studerades hos behandlingsnaiva försökspersoner, se avsnitt 5.1.

Missade doser

Om en patient kommer ihåg en missad dos av Descovy inom 18 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, ska patienten ta Descovy så snart som möjligt och fortsätta enligt det normala doseringsschemat. Om en patient missar en dos av Descovy med mer än 18 timmar, ska patienten inte ta den missade dosen utan bara fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Om patienten kräks inom 1 timme efter att ha tagit Descovy ska en ny tablett tas.

Äldre

Ingen dosjustering av Descovy krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Descovy krävs för vuxna eller ungdomar (12 år och äldre som väger minst 35 kg) med beräknat kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 ml/min. Descovy bör avbrytas hos patienter med beräknad CrCl som sjunker under 30 ml/min under behandlingen (se avsnitt 5.2).

Ingen dosjustering av Descovy krävs hos vuxna med terminal njursvikt (beräknad CrCl <15 ml/min), som står på kronisk hemodialys. Descovy bör dock i regel undvikas hos dessa patienter men kan användas om de potentiella fördelarna anses uppväga de potentiella riskerna (se avsnitt 4.4 och 5.2). Under hemodialysdagarna bör Descovy administreras efter att hemodialysbehandlingen slutförts.

Descovy bör undvikas hos patienter med beräknad CrCl ≥ 15 ml/min och <30 ml/min, eller <15 ml/min, som inte står på kronisk hemodialys, eftersom säkerheten hos Descovy inte har fastställts i dessa populationer.

Inga data finns tillgängliga för att utföra dosrekommendationer hos barn yngre än 18 år med terminal njursvikt.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Descovy krävs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Descovy för barn yngre än 12 år, eller som väger < 35 kg, har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Descovy ska tas en gång dagligen med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Det rekommenderas att den filmdragerade tabletten inte tuggas eller krossas på grund av den bittra smaken.

Om patienten inte kan svälja tabletten hel kan den delas i två delar. Båda halvorna ska då tas efter varandra för att säkerställa att hela dosen tas omedelbart.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med samtidig infektion med hiv och hepatit B- eller C-virus

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral terapi löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar.

Säkerhet och effekt för Descovy hos patienter med samtidig infektion med hiv-1 och hepatit C-virus (HCV) har inte fastställts.

Tenofoviralafenamid är aktivt mot hepatit B-virus (HBV). Utsättande av behandling med Descovy hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit. Patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion som avbryter behandling med Descovy ska övervakas noggrant med både kliniska och laboratoriemässiga kontroller åtminstone under flera månader efter avslutad behandling.

Leversjukdom

Descovys säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter med signifikanta underliggande leversjukdomar (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hos patienter med tidigare leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, finns en ökad frekvens av störningar i leverfunktionen under antiretroviral kombinationsterapi (CART) och dessa patienter ska övervakas på sedvanligt sätt. Vid tecken på förvärrad leversjukdom hos sådana patienter måste uppehåll eller utsättande av behandlingen övervägas.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärra symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel inkluderar cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering, men den rapporterade tiden till debut varierar mer och dessa händelser kan uppkomma många månader efter att behandling satts in.

Patienter med hiv-1 mutationsstammar

Descovy ska undvikas hos antiretroviralfarna patienter som har hiv-1-stammar med K65R-mutationen (se avsnitt 5.1).

Terapi med tre nukleosidanaloger

Höga frekvenser av virologisk svikt och resistensutveckling i ett tidigt skede har rapporterats vid kombination av tenofovirdisoproxil med lamivudin och abakavir eller med lamivudin och didanosin

som behandling en gång dagligen. Samma problem kan därför ses om Descovy administreras med en tredje nukleosidanalog.

Opportunistiska infektioner

Patienter som får Descovy eller någon annan antiretroviral terapi kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer till hiv-infektionen. Dessa patienter ska därför kvarstå under noggrann klinisk observation av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hiv-relaterade sjukdomar.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara multifaktoriell (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådas att söka läkare vid ledvärk och smärta, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Njurtoxicitet

En potentiell risk för njurtoxicitet, även vid de låga nivåer av tenofovir som ses vid behandling med tenofoviralfenamid, kan inte uteslutas vid kronisk exponering (se avsnitt 5.3).

Njurfunktionen bör bedömas hos alla patienter innan eller i samband med att behandling med Descovy påbörjas, samt övervakas under behandlingen hos alla patienter enligt kliniskt behov. Utsättande av Descovy ska övervägas för alla patienter vars njurfunktion sjunker i kliniskt signifikant omfattning eller som utvecklar tecken på rubbningar i proximala njurtubuli.

Patienter med terminal njursvikt som står på kronisk hemodialys

Descovy bör i regel undvikas, men kan användas hos vuxna med terminal njursvikt (beräknad CrCl <15 ml/min) som står på kronisk hemodialys, om de potentiella fördelarna uppväger de potentiella riskerna (se avsnitt 4.2). I en studie av emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir + kobicistat, som en tablett med fast doskombination (E/C/F/TAF) hos hiv-1-infekterade vuxna med terminal njursvikt (beräknad CrCl <15 ml/min) som står på kronisk hemodialys, bibehölls effekten i 48 veckor men emtricitabinexponeringen var betydligt högre än hos patienter med normal njurfunktion. Även om inga nya säkerhetsrisker identifierades förblir konsekvenserna av ökad exponering för emtricitabin osäkra (se avsnitt 4.8 och 5.2).

Samtidig administrering av andra läkemedel

Samtidig administrering av Descovy rekommenderas inte med vissa antiepileptika (t.ex. karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital och fenytoin), antimykobakteriella medel (t.ex. rifampicin, rifabutin, rifapentin), johannesört och andra hiv-proteashämmare (PI) än atazanavir, lopinavir och darunavir (se avsnitt 4.5).

Descovy ska inte ges samtidigt med läkemedel som innehåller tenofoviralfenamid, tenofoviridisoproxil, emtricitabin, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Descovy ska inte ges samtidigt med läkemedel som innehåller tenofoviralfenamid, tenofoviridisoproxil, emtricitabin, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

Emtricitabin

In vitro-studier och kliniska farmakokinetiska interaktionsstudier har visat att risken för CYP-medierade interaktioner mellan emtricitabin och andra läkemedel är liten. Samtidig administrering av emtricitabin med läkemedel som elimineras via aktiv tubulär sekretion kan öka koncentrationen av emtricitabin och/eller det samtidigt administrerade läkemedlet. Läkemedel som minskar njurfunktionen kan öka koncentrationen av emtricitabin.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid transporteras av P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP). Läkemedel som i hög grad påverkar P-gp och BCRP-aktivitet kan leda till förändringar av tenofoviralfenamids absorption. Läkemedel som inducerar P-gp-aktivitet (t.ex. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) förväntas minska absorptionen av tenofoviralfenamid, med minskad plasmakoncentration av tenofoviralfenamid som följd, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt av Descovy och resistensutveckling. Samtidig administrering av Descovy med andra läkemedel som hämmar P-gp och BCRP-aktivitet (t.ex. kobicistat, ritonavir, ciklosporin) förväntas öka absorptionen och plasmakoncentrationen av tenofoviralfenamid. Baserat på data från en *in vitro*-studie förväntas inte samtidig administrering av tenofoviralfenamid och xantinoxidashämmare (t.ex. feboxostat) öka den systemiska exponeringen för tenofovir *in vivo*.

Tenofoviralfenamid är inte en hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vitro*. Det är inte en hämmare eller inducerare av CYP3A *in vivo*. Tenofoviralfenamid är ett substrat för OATP1B1 och OATP1B3 *in vitro*. Distributionen av tenofoviralfenamid i kroppen kan påverkas av aktivitet av OATP1B1 och OATP1B3.

Övriga interaktioner

Tenofoviralfenamid är inte hämmare av humant uridindifosfatglukuronosyltransferas (UGT) 1A1 *in vitro*. Det är inte känt om tenofoviralfenamid är hämmare av andra UGT-enzymmer. Emtricitabin hämmade inte glukuronideringsreaktionen hos ett icke-specifikt UGT-substrat *in vitro*.

Interaktioner mellan komponenterna i Descovy och läkemedel som potentiellt administreras samtidigt visas i tabell 2 (ökning visas som ”↑”, minskning som ”↓”, oförändrat som “↔”). De interaktioner som beskrivs är baserade på studier utförda med Descovy eller med komponenterna i Descovy som enskilda preparat och/eller i kombination, eller är möjliga läkemedelsinteraktioner som kan uppkomma med Descovy.

Tabell 2: Interaktioner mellan de enskilda komponenterna i Descovy och andra läkemedel

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹ | Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ² | Rekommendation avseende samtidig administrering med Descovy |
|--|--|---|
| INFEKTIONSLÄKEMEDEL | | |
| Antimykotika | | |
| Ketokonazol Itrakonazol | Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Descovy. Samtidig administrering med ketokonazol eller itraconazol, som är potenta P-gp-hämmare, förväntas öka plasmakoncentrationen av tenofoviralfenamid. | Rekommenderad dos av Descovy är 200/10 mg en gång dagligen. |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹ | Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ² | Rekommendation avseende samtidig administrering med Descovy |
|--|--|--|
| Flukonazol Isavukonazol | Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Descovy. Samtidig administrering med flukonazol eller isavukonazol kan öka plasmakoncentrationen av tenofoviralafenamid. | Dosera Descovy enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2). |
| Antimykobakteriella medel | | |
| Rifabutin Rifampicin Rifapentin | Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Descovy. Samtidig administrering med rifampicin, rifabutin och rifapentin, som alla är P-gp-inducerare, kan minska plasmakoncentrationerna av tenofoviralafenamid, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. | Samtidig administrering med Descovy och rifabutin rifampicin eller rifapentin rekommenderas inte |
| Läkemedel mot hepatit C-virus | | |
| Ledipasvir (90 mg en gång dagligen)/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen), emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ tenofoviralafenamid (10 mg en gång dagligen) ³ | Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C _{max} : ↑ 65 % C _{min} : ↑ 93 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 29 % Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66 % Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | Ingen dosjustering av ledipasvir eller sofosbuvir krävs. Dosera Descovy enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2). |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹ | Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ² | Rekommendation avseende samtidig administrering med Descovy |
|---|--|---|
| Ledipasvir (90 mg en gång dagligen)/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen), emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ tenofoviralfenamid (25 mg en gång dagligen) ⁴ | <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔</p> | Ingen dosjustering av ledipasvir eller sofosbuvir krävs. Dosera Descovy enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2). |
| Sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)/ velpatasvir (100 mg en gång dagligen), emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ tenofoviralfenamid (10 mg en gång dagligen) ³ | <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvirmetabolit 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>Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20 %</p> | Ingen dosjustering av sofosbuvir, velpatasvir eller voxilaprevir krävs. Dosera Descovy enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2). |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹ | Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ² | Rekommendation avseende samtidig administrering med Descovy |
|---|--|---|
| Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg en gång dagligen) ⁷ /emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ tenofoviralfenamid (10 mg en gång dagligen) ³ | Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 27% Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↑ 43% C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 46% C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C _{min} : ↑ 350% C _{max} : ↑ 92% Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 21% | |
| Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg en gång dagligen) ⁷ /emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ tenofoviralfenamid (25 mg en gång dagligen) ⁴ | Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 52% C _{max} : ↑ 32% | Ingen dosjustering av sofosbuvir, velpatasvir eller voxilaprevir krävs. Dosera Descovy enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2). |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹ | Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ² | Rekommendation avseende samtidig administrering med Descovy |
|--|---|---|
| ANTIRETROVIRALA MEDEL | | |
| Hiv-proteashämmare | | |
| Atazanavir/kobicistat (300 mg/150 mg en gång dagligen), tenofoviralfenamid (10 mg) | Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 75 % C _{max} : ↑ 80 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Rekommenderad dos av Descovy är 200/10 mg en gång dagligen. |
| Atazanavir/ritonavir (300/100 mg en gång dagligen), tenofoviralfenamid (10 mg) | Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 91 % C _{max} : ↑ 77 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Rekommenderad dos av Descovy är 200/10 mg en gång dagligen. |
| Darunavir/kobicistat (800/150 mg en gång dagligen), tenofoviralfenamid (25 mg en gång dagligen) ⁵ | Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224 % C _{max} : ↑ 216 % C _{min} : ↑ 221 % Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Rekommenderad dos av Descovy är 200/10 mg en gång dagligen. |
| Darunavir/ritonavir (800/100 mg en gång dagligen), tenofoviralfenamid (10 mg en gång dagligen) | Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105 % C _{max} : ↑ 142 % Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Rekommenderad dos av Descovy är 200/10 mg en gång dagligen. |
| Lopinavir/ritonavir (800/200 mg en gång dagligen), tenofoviralfenamid (10 mg en gång dagligen) | Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 119 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Rekommenderad dos av Descovy är 200/10 mg en gång dagligen. |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹ | Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ² | Rekommendation avseende samtidig administrering med Descovy |
|--|---|---|
| Tipranavir/ritonavir | Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Descovy. Tipranavir/ritonavir resulterar i P-gp-induktion. Tenofoviralafenamidexponeringen förväntas minska när tipranavir/ritonavir används i kombination med Descovy. | Samtidig administrering med Descovy rekommenderas inte. |
| Andra proteashämmare | Effekten är okänd. | Det finns inga data tillgängliga för att fastställa doseringsrekommendationer för samtidig administrering med andra proteashämmare. |
| Andra hiv-antiretrovirala medel | | |
| Dolutegravir (50 mg en gång dagligen), tenofoviralafenamid (10 mg en gång dagligen) ³ | Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Rekommenderad dos av Descovy är 200/25 mg en gång dagligen. |
| Rilpivirin (25 mg en gång dagligen), tenofoviralafenamid (25 mg en gång dagligen) | Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Rekommenderad dos av Descovy är 200/25 mg en gång dagligen. |
| Efavirenz (600 mg en gång dagligen), tenofoviralafenamid (40 mg en gång dagligen) ⁴ | Tenofoviralafenamid: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 22 % | Rekommenderad dos av Descovy är 200/25 mg en gång dagligen. |
| Maravirok Nevirapin Raltegravir | Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Descovy. Exponeringen av tenofoviralafenamid förväntas inte påverkas av maravirok, nevirapin eller raltegravir, inte heller förväntas det påverka metaboliseringsvägar eller elimineringsvägar relevanta för maravirok, nevirapin eller raltegravir. | Rekommenderad dos av Descovy är 200/25 mg en gång dagligen. |
| ANTIEPILEPTIKA | | |
| Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin | Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Descovy. Samtidig administrering med oxkarbazepin, fenobarbital eller fenytoin, som alla är P-gp-inducerare, kan minska plasmakoncentrationerna av tenofoviralafenamid, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. | Samtidig administrering av Descovy och oxkarbazepin, fenobarbital eller fenytoin rekommenderas inte. |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹ | Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ² | Rekommendation avseende samtidig administrering med Descovy |
|---|--|--|
| Karbamazepin (titrerat från 100 mg till 300 mg två gånger dagligen), emtricitabin/tenofoviralfenamid (200 mg/25 mg en gång dagligen) ^{5,6} | Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 55 % C _{max} : ↓ 57 % Samtidig administrering med karbamazepin, en P-gp-inducerare, minskar plasmakoncentrationerna av tenofoviralfenamid, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. | Samtidig administrering av Descovy och karbamazepin rekommenderas inte. |
| ANTIDEPRESSIVA | | |
| Sertralin (50 mg en gång dagligen), tenofoviralfenamid (10 mg en gång dagligen) ³ | Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin AUC: ↑ 9 % C _{max} : ↑ 14 % | Ingen dosjustering av sertralin krävs. Dosera Descovy enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2). |
| TRADITIONELLT VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL | | |
| Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) | Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Descovy. Samtidig administrering med johannesört, en P-gp-inducerare, kan minska plasmakoncentrationerna av tenofoviralfenamid, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. | Samtidig administrering av Descovy med johannesört rekommenderas inte |
| IMMUNSUPPRESSIVA | | |
| Ciklosporin | Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Descovy. Samtidig administrering med ciklosporin, en potent P-gp-hämmare, förväntas öka plasmakoncentrationen av tenofoviralfenamid. | Rekommenderad dos av Descovy är 200/10 mg en gång dagligen. |
| ORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL | | |
| Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg en gång dagligen), etinylöstradiol (0,025 mg en gång dagligen), emtricitabin/tenofoviralfenamid (200/25 mg en gång dagligen) ⁵ | Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | Ingen dosjustering av norgestimat/etinylöstradiol krävs. Dosera Descovy enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2). |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹ | Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ² | Rekommendation avseende samtidig administrering med Descovy |
|--|--|--|
| SEDATIVA/HYPNOTIKA | | |
| Oralt administrerat midazolam (2,5 mg enkel dos), tenofoviralfenamid (25 mg en gång dagligen) | Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | Ingen dosjustering av midazolam krävs. Dosera Descovy enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2). |
| Intravenös administrerat midazolam (1 mg enkel dos), tenofoviralfenamid (25 mg en gång dagligen) | Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | |

¹ När doser anges är det de doser som använts i kliniska läkemedelsinteraktionsstudier.

² När data från läkemedelsinteraktionsstudier finns tillgängliga.

³ Studie utförd med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid (tablett med fast doskombination).

⁴ Studie utförd med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid (tablett med fast doskombination).

⁵ Studie utförd med Descovy.

⁶ Emtricitabin/tenofoviralfenamid togs med föda i denna studie.

⁷ Studie utförd med extra voxilaprevir 100 mg för att uppnå voxilaprevirexponering som förväntas hos HCV-infekterade patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier av Descovy eller dess komponenter i gravida kvinnor. Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av tenofoviralfenamid i gravida kvinnor. En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 exponerade graviditeter) tyder däremot inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på foster/neonatal toxicitet associerad med emtricitabin.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter av emtricitabin vad gäller fertilitetsparametrar, graviditet, fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Djurstudier av tenofoviralfenamid har inte visat några tecken på skadliga effekter på fertilitetsparametrar, graviditet eller fosterutveckling (se avsnitt 5.3).

Descovy ska användas under graviditet endast om den eventuella nyttan uppväger den eventuella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om tenofoviralfenamid utsöndras i bröstmjolk. Emtricitabin utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att tenofovir utsöndras i mjölk.

Det finns otillräcklig information angående effekterna av emtricitabin och tenofovir på nyfödda/spädbarn. Descovy ska därför inte användas under amning.

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Det finns inga data om fertilitet från användningen av Descovy i människa. I djurstudier sågs inga effekter av emtricitabin och tenofoviralfenamid på parnings- eller fertilitetsparametrar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Descovy kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör informeras om att yrsel har rapporterats under behandling med Descovy.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Bedömning av biverkningar bygger på säkerhetsdata från samtliga fas 2- och 3-studier i vilka hiv-1-infekterade patienter fick läkemedel innehållande emtricitabin och tenofoviralfenamid, samt på erfarenhet efter godkännande för försäljning. I kliniska studier på behandlingsnaiva vuxna patienter som fick emtricitabin och tenofoviralfenamid med elvitegravir och kobicistat som tablett med den fasta doskombinationen elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofoviralfenamid (som fumarat) 10 mg (E/C/F/TAF/) under 144 veckor var de mest frekvent rapporterade biverkningarna diarré (7 %), illamående (11 %) och huvudvärk (6 %).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna i tabell 3 är listade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tabell 3: Biverkningar i tabellform¹

| Frekvens | Biverkning |
|--|--|
| <i>Blodet och lymfsystemet</i> | |
| Mindre vanliga: | anemi ² |
| <i>Psykiska störningar</i> | |
| Vanliga: | onormala drömmar |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | |
| Vanliga: | huvudvärk, yrsel |
| <i>Magtarmkanalen</i> | |
| Mycket vanliga: | illamående |
| Vanliga: | diarré, kräkningar, buksmärta, flatulens |
| Mindre vanliga: | dyspepsi |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i> | |
| Vanliga: | utslag |
| Mindre vanliga: | angioödem ^{3, 4} , pruritus, urtikaria ⁴ |
| <i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i> | |
| Mindre vanliga: | artralgi |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> | |
| Vanliga: | trötthet |

- ¹ Med undantag av angioödem, anemi och urtikaria (se fotnot 2, 3 och 4) identifierades alla biverkningar i kliniska studier av F/TAF-innehållande produkter. Frekvenserna har hämtats från kliniska fas 3-studier av E/C/F/TAF på 866 behandlingsnaiva vuxna patienter under 144 veckors behandling (GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111).
- ² Denna biverkning observerades inte i kliniska studierna av F/TAF-innehållande produkter utan identifierades i kliniska studier eller efter godkännande för försäljning för emtricitabin vid användning med andra antiretrovirala medel.
- ³ Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för produkter innehållande emtricitabin.
- ⁴ Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för produkter innehållande tenofoviralfenamid.

Beskrivning av valda biverkningar

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats men den rapporterade tiden till debut varierar mer och dessa händelser kan uppkomma många månader efter att behandling satts in (se avsnitt 4.4).

Osteonekros

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Förändringar i lipidlaboratorietester

I studier med behandlingsnaiva patienter observerades öknings från baseline vid mätning av lipidparametrarna totalt kolesterol, direkt LDL- och HDL-kolesterol och triglycerider vid fasta i både den grupp som fick behandling innehållande tenofoviralfenamidfumarat och den grupp som fick behandling innehållande tenofovirdisoproxilfumarat vid vecka 144. Medianökningen från baseline till vecka 144 för dessa parametrar var större i gruppen som fick E/C/F/TAF än i gruppen som fick elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofovirdisoproxil (som fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) ($p < 0,001$ för skillnaden mellan behandlingsgrupperna för totalt kolesterol, direkt LDL- och HDL-kolesterol och triglycerider vid fasta). Medianförändringen (Q1, Q3) från baseline av förhållandet totalt kolesterol: HDL-kolesterol vecka 144 var 0,2 (-0,3, 0,7) i gruppen som fick E/C/F/TAF och 0,1 (-0,4, 0,6) i gruppen som fick E/C/F/TDF ($p = 0,006$ för skillnaden mellan behandlingsgrupperna).

I en studie med virologiskt suppresserade patienter som byter från emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat till Descovy med fortsatt behandling med det tredje antiretrovirala preparatet (studie GS-US-311-1089) observerades öknings från baslinjen vid mätning av lipidparametrarna totalt kolesterol, direkt LDL-kolesterol och triglycerider vid fasta i Descovy-gruppen, jämfört med liten förändring i gruppen med emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat ($p \leq 0,009$ för skillnaden mellan grupperna vid ändringar från baslinjen). Det var ingen stor förändring från baslinjen i medianvärden vid fasta för HDL-kolesterol och glukos, eller i förhållandet mellan total kolesterol till HDL-kolesterol vid fasta, i någon av behandlingsgrupperna vid vecka 96. Ingen av ändringarna ansågs vara kliniskt relevant.

I en studie på virologiskt suppresserade vuxna patienter som byter från abakavir/lamivudin till Descovy med bibehållet tredje antiretroviralt läkemedel (studie GS-US-311-1717), noterades minimala förändringar i lipidparametrarna.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerheten för emtricitabin och tenofoviralfenamid utvärderades under 48 veckor i en öppen klinisk studie (GS-US-292-0106) i vilken hiv-1-infekterade, behandlingsnaiva, pediatrika patienter i åldern 12 till < 18 år fick emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som tablett med fast doskombination. Säkerhetsprofilen för emtricitabin och tenofoviralfenamid givet med elvitegravir och kobicistat hos 50 ungdomar var likartad den hos vuxna (se avsnitt 5.1).

Andra särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Säkerheten för emtricitabin och tenofoviralfenamid utvärderades under 144 veckor i en öppen klinisk studie (GS-US-292-0112) i vilken 248 hiv-1-infekterade patienter som var behandlingsnaiva ($n = 6$) eller virologiskt suppresserade ($n = 242$) med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (beräknad glomerulär filtration enligt Cockcroft-Gault [$eGFR_{CG}$]: 30-69 ml/min) fick emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som tablett med fast doskombination. Säkerhetsprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion var likartad den hos patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 5.1).

Säkerheten för emtricitabin och tenofoviralfenamid utvärderades under 48 veckor i en enarmad, öppen klinisk studie (GS-US-292-1825), där 55 virologiskt suppresserade hiv-1-infekterade patienter

med terminal njursvikt (eGFR_{CG}<15 ml/min) som står på kronisk hemodialys, fick emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Inga nya säkerhetsrisker identifierades hos patienter med terminal njursvikt som står på kronisk hemodialys och får emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination (se avsnitt 5.2).

Patienter med samtidig infektion med hiv och HBV

Säkerheten för emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som tablett med fast doskombination (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid [E/C/F/TAF]) utvärderades hos 72 hiv-patienter samtidigt infekterade med HBV, som behandlades för hiv i en öppen klinisk studie (GS-US-292-1249), till och med vecka 48, där patienter bytte från en annan antiretroviral behandling (som inkluderade tenofovirdisoproxilfumarat [TDF] hos 69 av 72 patienter) till E/C/F/TAF. Baserat på dessa begränsade data var säkerhetsprofilen för emtricitabin och tenofoviralfenamid, i kombination med elvitegravir och kobicistat, som en tablett med fast doskombination hos patienter med samtidig infektion med hiv/HBV, likartad den hos patienter med enbart infektion med hiv-1 (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Om överdosering inträffar måste patienten övervakas avseende på toxicitet (se avsnitt 4.8). Behandling av överdosering med Descovy består av allmänna understödande åtgärder, såsom övervakning av vitala tecken och observation av patientens kliniska status.

Emtricitabin kan elimineras med hemodialys, som avlägsnar cirka 30 % av emtricitabindosen under en dialysbehandling på 3 timmar som påbörjas inom 1,5 timme efter intag av emtricitabin. Tenofovir avlägsnas effektivt med hemodialys med en extraktionskoefficient på cirka 54 %. Det är inte känt om emtricitabin eller tenofovir kan elimineras med peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk; virushämmande medel mot hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kod: J05AR17.

Verkningsmekanism

Emtricitabin är en nukleosid omvänt transkriptashämmare (NRTI) och nukleosidanalogue av 2'-deoxycytidin. Emtricitabin fosforyleras av cellulära enzymer för att bilda emtricitabintrifosfat. Emtricitabintrifosfat hämmar hiv-replikation genom inkorporering i virus deoxyribonukleinsyra (DNA) av hiv omvänt transkriptas (RT), vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott. Emtricitabin har aktivitet mot hiv-1, hiv-2 och HBV.

Tenofoviralfenamid är en nukleotid omvänt transkriptashämmare (NtRTI) och fosfonamidat-prodrug till tenofovir (2'-deoxyadenosinmonofosfatanalogue). Tenofoviralfenamid kan tas upp av celler. På grund av ökad stabilitet i plasma och intracellulär aktivering genom hydrolys av katepsin A är tenofoviralfenamid effektivare än tenofovirdisoproxilfumarat avseende att koncentrera tenofovir till mononukleära celler i perifert blod (PBMC) eller hiv-målceller inklusive lymfocyter och makrofager. Intracellulärt tenofovir fosforyleras sedan till den farmakologiskt aktiva metaboliten tenofovirdifosfat.

Tenofovirdifosfat hämmar hiv-replikation genom inkorporering i virus-DNA via hiv-RT, vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott.

Tenofovir har aktivitet mot hiv-1-, hiv-2- och HBV.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Emtricitabin och tenofoviralafenamid uppvisade synergistisk antiviral aktivitet i cellodling. Ingen antagonism observerades med emtricitabin eller tenofoviralafenamid vid kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Emtricitabins antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, MAGI-CCR5-cellinjen, och PBMC. Värdena för 50 % effektiv koncentration (EC₅₀) för emtricitabin låg i intervallet 0,0013-0,64 µM. Emtricitabin uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot hiv-1-subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC₅₀-värden i intervallet 0,007-0,075 µM) och uppvisade stamspecifik aktivitet mot hiv-2 (EC₅₀-värden i intervallet 0,007-1,5 µM).

Tenofoviralafenamids antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 subtyp B bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, PBMC, primära monocyt-/makrofagceller och CD4+-T-lymfocyter. EC₅₀-värdet för tenofoviralafenamid låg i intervallet 2,0-14,7 nM. Tenofoviralafenamid uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot alla hiv-1-grupper (M, N och O) inklusive subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC₅₀-värden i intervallet 0,10-12 nM) och uppvisade stamspecifik aktivitet mot hiv-2 (EC₅₀-värden i intervallet 0,91-2,63 nM).

Resistens

In vitro

Nedsatt känslighet för emtricitabin förknippas med M184V/I-mutationer i hiv-1-RT.

Hiv-1-isolat med nedsatt känslighet för tenofoviralafenamid uttrycker en K65R-mutation i hiv-1-RT och dessutom har en K70E-mutation i hiv-1-RT observerats kortvarigt.

Behandlingsnaiva patienter

I en poolad analys av tidigare obehandlade patienter som behandlades med emtricitabin och tenofoviralafenamid (10 mg) givet med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination i fas 3-studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 utfördes genotypning av plasma-hiv-1-isolat från alla patienter som uppvisat hiv-1-RNA ≥ 400 kopior/ml vid bekräftad virologisk svikt, vid vecka 144 eller vid den tidpunkt då behandlingen avbrutits i förtid. Till och med vecka 144 observerades utveckling av en eller flera primära mutationer som förknippades med emtricitabin-, tenofoviralafenamid- eller elvitegravirresistens i 12 av 22 bedömbara parade isolat (baseline och tid för svikt) från patienter som behandlats med E/C/F/TAF (12 av 866 patienter [1,4 %]) jämfört med 12 av 20 isolat från patienter med bedömbara genotypningsdata som behandlades med E/C/F/TDF (12 av 867 patienter [1,4 %]). I gruppen som fick E/C/F/TAF utvecklades mutationerna M184V/I (n = 11) och K65R/N (n = 2) i RT och T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) och N155H (n = 2) i integras. Bland de hiv-1-isolat som kom från 12 patienter med resistensutveckling i gruppen som fick E/C/F/TDF utvecklades mutationerna M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) och L210W (n = 1) i RT och E92Q/V (n = 4) och Q148R (n = 2) och N155H/S (n=3) i integras. De flesta hiv-1-isolat från patienter i båda behandlingsgrupperna som utvecklade resistensmutationer mot elvitegravir i integras utvecklade även resistensmutationer mot emtricitabin i RT.

Hos patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-infektion

I en klinisk studie av virologiskt suppresserade hiv-patienter med samtidig kronisk hepatit B-infektion, som fick emtricitabin och tenofoviralafenamid, som gavs med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination (E/C/F/TAF) i 48 veckor (GS-US-292-1249), kvalificerade 2 patienter för resistensanalys. Hos dessa 2 patienter identifierades inga aminosyrasubstitutioner, som associerades med resistens mot någon av komponenterna i E/C/F/TAF, i hiv-1 eller HBV.

Korsresistens hos hiv-infekterade behandlingsnaiva eller virologiskt suppresserade patienter
Emtricitabinresistenta virus med M184V/I-substitutionen var korsresistenta mot lamivudin, men behöll känslighet för didanosin, stavudin, tenofovir och zidovudin.

K65R- och K70E-mutationerna leder till nedsatt känslighet för abakavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin och tenofovir, men behåller känslighet för zidovudin.

Multinukleosidresistent hiv-1 med en T69S dubbel insertionsmutation eller med ett Q151M-mutationskomplex inkluderande K65R uppvisade nedsatt känslighet för tenofoviralafenamid.

Kliniska data

Inga studier av effekt och säkerhet har utförts på behandlingsnaiva patienter med Descovy.

Klinisk effekt av Descovy fastställdes i studier utförda med emtricitabin och tenofoviralafenamid givet tillsammans med elvitegravir och kobicistat i tablett med fast doskombination E/C/F/TAF.

Hiv-infekterade behandlingsnaiva patienter

I studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 randomiserades patienter i förhållandet 1:1 till att få antingen emtricitabin 200 mg och tenofoviralafenamid 10 mg (n = 866) en gång dagligen eller emtricitabin 200 mg + tenofovirdisoproxil (som fumarat) 245 mg (n = 867) en gång dagligen båda givna tillsammans med elvitegravir 150 mg + kobicistat 150 mg som en tablett med fast doskombination. Genomsnittsåldern var 36 år (intervall: 18-76), 85 % var män, 57 % var vita, 25 % var svarta och 10 % var asiater. Nitton procent av patienterna identifierades som latinamerikaner. Genomsnittsvärde för hiv-1-RNA i plasma vid baseline var 4,5 log₁₀ kopior/ml (intervall: 1,3-7,0) och 23 % hade virusbelastning > 100 000 kopior/ml vid baseline. Genomsnittsvärde för antal CD4+-celler vid baseline var 427 celler/mm³ (intervall: 0-1 360) och 13 % hade antal CD4+-celler < 200 celler/mm³.

E/C/F/TAF uppvisade statistisk överlägsenhet vad avser resultatet hiv-1-RNA < 50 kopior/ml vid jämförelse med E/C/F/TDF vid vecka 144. Skillnaden i procent var 4,2 % (95 % CI: 0,6 % till 7,8 %). Poolade behandlingsresultat vecka 48 och 144 visas i tabell 4.

Tabell 4: Poolade virologiska resultat i studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 vecka 48 och 144^{a,b}

| | Vecka 48 | | Vecka 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 kopior/ml | 92 % | 90 % | 84 % | 80 % |
| Behandlingsskillnad | 2,0 % (95 % CI: -0,7 % till 4,7 %) | | 4,2 % (95 % CI: 0,6 % till 7,8 %) | |
| Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml^c | 4 % | 4 % | 5 % | 4 % |
| Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48 eller 144 | 4 % | 6 % | 11 % | 16 % |
| Utsättande av försökläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall ^d | 1 % | 2 % | 1 % | 3 % |
| Utsättande av försökläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml ^c | 2 % | 4 % | 9 % | 11 % |
| Avsaknad av data under fönsterperioden men på försökläkemedel | 1 % | < 1 % | 1 % | 1 % |

| | Vecka 48 | | Vecka 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) |
| Andel (%) patienter med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml per subgrupp | | | | |
| Ålder | | | | |
| < 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 %) |
| Kön | | | | |
| Man | 674/733 (92 %) | 673/740 (91 %) | 616/733 (84 %) | 603/740 (81 %) |
| Kvinna | 126/133 (95 %) | 111/127 (87 %) | 113/133 (85 %) | 91/127 (72 %) |
| Ras | | | | |
| Svart | 197/223 (88 %) | 177/213 (83 %) | 168/223 (75 %) | 152/213 (71 %) |
| Icke-svart | 603/643 (94 %) | 607/654 (93 %) | 561/643 (87 %) | 542/654 (83 %) |
| Virusbelastning vid baseline | | | | |
| ≤ 100 000 kopior/ml | 629/670 (94 %) | 610/672 (91 %) | 567/670 (85 %) | 537/672 (80 %) |
| > 100 000 kopior/ml | 171/196 (87 %) | 174/195 (89 %) | 162/196 (83 %) | 157/195 (81 %) |
| Antal CD4+-celler vid baseline | | | | |
| < 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 kopior/ml | 84,4 % | 84,0 % | 81,1 % | 75,8 % |
| Behandlingsskillnad | 0,4 % (95 % CI: -3,0 % till 3,8 %) | | 5,4 % (95 % CI: 1,5 % till 9,2 %) | |

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamid

E/C/F/TDF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat

- Fönsterperioden vecka 48 omfattar dag 294 till och med 377; Fönsterperioden vecka 144 omfattar dag 966 till och med 1 049.
- I båda studierna stratifierades patienterna efter hiv-1-RNA vid baseline (≤ 100 000 kopior/ml, > 100 000 kopior/ml till ≤ 400 000 kopior/ml eller > 400 000 kopior/ml), efter antal CD4+-celler (< 50 celler/μl, 50-199 celler/μl eller ≥ 200 celler/μl) och efter region (USA eller utanför USA).
- Omfattar patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under fönsterperioden vecka 48 eller 144; patienter som avbröt tidigt på grund av saknad eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.
- Omfattar patienter som avbröt på grund av biverkning eller dödsfall oavsett tidpunkt från dag 1 till och med fönsterperioden om detta ledde till avsaknad av virologiska data vid behandling under den specificerade fönsterperioden.
- Omfattar patienter som avbröt av andra skäl än en biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt, t.ex. drog tillbaka sitt samtycke, inte kom på uppföljning osv.

Den genomsnittliga ökningen från baseline av antalet CD4+-celler var 230 celler/mm³ hos patienter som fick E/C/F/TAF respektive 211 celler/mm³ hos patienter som fick E/C/F/TDF (p = 0,024) vid vecka 48 och 326 celler/mm³ hos patienter som behandlades med E/C/F/TAF och 305 celler/mm³ hos patienter som behandlades med E/C/F/TDF (p = 0,06) vid vecka 144.

Klinisk effekt av Descovy hos behandlingsnaiva patienter fastställdes också i en studie utförd med emtricitabin och tenofoviralafenamid (10 mg) givet med darunavir (800 mg) och kobicistat som en tablett med fast doskombination (D/C/F/TAF). I studie GS-US-299-0102 randomiserades patienter i förhållandet 2:1 till att få antingen en fast doskombination D/C/F/TAF en gång dagligen (n = 103) eller darunavir och kobicistat och emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat en gång dagligen (n = 50). Andelen patienter med hiv-1-RNA i plasma < 50 kopior/ml och < 20 kopior/ml, visas i tabell 5.

Tabell 5: Virologiska resultat i studie GS-US-299-0102 vecka 24 och 48^a

| | Vecka 24 | | Vecka 48 | |
|------------------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| | D/C/F/TAF (n = 103) | Darunavir, kobicistat och emtricitabin/tenofovir- disoproxilfumarat (n = 50) | D/C/F/TAF (n = 103) | Darunavir, kobicistat och emtricitabin/tenofovir- disoproxilfumarat (n = 50) |
| Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml | 75 % | 74 % | 77 % | 84 % |
| Behandlingsskillnad | 3,3 % (95 % CI: -11,4 % till 18,1 %) | | -6,2 % (95 % CI: -19,9 % till 7,4 %) | |

| | Vecka 24 | | Vecka 48 | |
|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| | D/C/F/TAF (n = 103) | Darunavir, kobicistat och emtricitabin/tenofovir- disoproxilfumarat (n = 50) | D/C/F/TAF (n = 103) | Darunavir, kobicistat och emtricitabin/tenofovir- disoproxilfumarat (n = 50) |
| Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml^b | 20 % | 24 % | 16 % | 12 % |
| Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48 | 5 % | 2 % | 8 % | 4 % |
| Utsättande av försöksläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall ^c | 1 % | 0 | 1 % | 2 % |
| Utsättande av försöksläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml ^d | 4 % | 2 % | 7 % | 2 % |
| Avsaknad av data under fönsterperioden men på försöksläkemedel | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hiv-1 RNA < 20 kopior/ml | 55 % | 62 % | 63 % | 76 % |
| Behandlingskillnad | -3,5 % (95 % CI: -19,8 % till 12,7 %) | | -10,7 % (95 % CI: -26,3 % till 4,8 %) | |

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

a Fönsterperioden vecka 48 omfattar dag 294 till och med 377.

b Omfattade patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under fönsterperioden vecka 48; patienter som avbröt tidigt på grund avsaknad eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.

c Omfattar patienter som avbröt på grund av biverkning eller dödsfall oavsett tidpunkt från dag 1 till och med fönsterperioden om detta ledde till avsaknad av virologiska data vid behandling under den specificerade fönsterperioden.

d Omfattar patienter som avbröt av andra skäl än en biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt, t.ex. drog tillbaka sitt samtycke, inte kom på uppföljning osv.

Hiv-1-infekterade virologiskt suppresserade patienter

I studie GS-US-311-1089 utvärderades effekt och säkerhet vid byte från emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat till Descovy med fortsatt behandling med det tredje antivirala preparatet i en randomiserad, dubbelblind studie av virologiskt suppresserade hiv-1-infekterade vuxna (n = 663). Patienter med stabil virussuppression (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) under minst 6 månader och utan dokumenterad läkemedelsresistens mot emtricitabin eller tenofoviralafenamid kunde inkluderas. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att antingen byta till Descovy eller stå kvar på oförändrad emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumaratinnehållande behandling (n = 330). Patienterna stratifierades utifrån klassen för det tredje preparatet i den tidigare behandlingen. Vid baseline fick 46 % av patienterna emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat i kombination med en boostrad PI och 54 % av patienterna emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat i kombination med ett oboostrat tredje preparat.

Behandlingsresultaten i studie GS-US-311-1089 till och med vecka 48 och 96 redovisas i tabell 6.

Tabell 6: Virologiska resultat i studie GS-US-311-1089 veckorna 48^a och 96^b

| | Vecka 48 | | Vecka 96 | |
|---|------------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| | Behandling med Descovy (n = 333) | Behandling med emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarat (n = 330) | Behandling med Descovy (n = 333) | Behandling med emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarat (n = 330) |
| Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml | 94 % | 93 % | 89 % | 89 % |
| Behandlingsskillnad | 1,3 % (95 % CI: -2,5 % till 5,1 %) | | -0,5 % (95 % CI: -5,3 % till 4,4 %) | |
| Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml^c | < 1 % | 2 % | 2 % | 1 % |
| Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48 eller 96 | 5 % | 5 % | 9 % | 10 % |
| Utsättande av försöksläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall ^d | 2 % | 1 % | 2 % | 2 % |
| Utsättande av försöksläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml ^e | 3 % | 5 % | 7 % | 9 % |
| Avsaknad av data under fönsterperioden men på försöksläkemedel | < 1 % | 0 | 0 | < 1 % |
| Andel (%) av patienterna med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml per behandling vid baseline | | | | |
| Boostrade PI | 142/155 (92 %) | 140/151 (93 %) | 133/155 (86 %) | 133/151 (88 %) |
| Annat tredje preparat | 172/178 (97 %) | 167/179 (93 %) | 162/178 (91 %) | 161/179 (90 %) |

PI = proteashämmare

a Fönsterperioden vecka 48 omfattar dag 294 till och med 377.

b Fönsterperioden vecka 96 omfattar dag 630 till och med 713.

c Omfattade patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under fönsterperioden vecka 48 eller vecka 96; patienter som avbröt tidigt på grund avsaknad eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.

d Omfattar patienter som avbröt på grund av biverkning eller dödsfall oavsett tidpunkt från dag 1 till och med fönsterperioden om detta ledde till avsaknad av virologiska data vid behandling under den specificerade fönsterperioden.

e Omfattar patienter som avbröt av andra skäl än en biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt, t.ex. drog tillbaka sitt samtycke, inte kom på uppföljning osv.

I studie GS-US-311-1717 randomiserades patienter som var virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) på sin abakavir/lamivudinnehållande behandling under minst 6 månader i förhållandet 1:1 till att antingen byta till Descovy (n = 280) med bibehållet tredje läkemedel vid baslinjen eller stå kvar på sin abakavir/lamivudin baslinjebehandling (n = 276).

Patienterna stratifierades efter det tredje läkemedlets klass i deras tidigare behandling. Vid baslinjen fick 30 % av patienterna abakavir/lamivudin i kombination med en boostrad proteashämmare och 70 % av patienterna fick abakavir/lamivudin i kombination med ett oboostrat tredje läkemedel. Virologisk framgångsfrekvens vid vecka 48 var: Descovyinnehållande behandling: 89,7 % (227 av 253 patienter); abakavir/lamivudinnehållande behandling: 92,7 % (230 av 248 patienter). Vid vecka 48 var byte till Descovybehandling non-inferior jämfört med att kvarstå på abakavir/lamivudin baslinjebehandling för bibehållen nivå av hiv-1-RNA på < 50 kopior/ml.

Hiv-1-infekterade patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion

I studie GS-US-292-0112 utvärderades effekt och säkerhet för emtricitabin och tenofoviralafenamid i en öppen klinisk studie i vilken 242 hiv-1-infekterade patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min) bytte till emtricitabin och tenofoviralafenamid (10 mg) givet

med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Patienterna var virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) i minst 6 månader före bytet.

Genomsnittsåldern var 58 år (intervall: 24-82), och 63 patienter (26 %) var ≥ 65 år. Sjuttionio procent var män, 63 % var vita, 18 % var svarta och 14 % var asiater. Tretton procent av patienterna identifierades som latinamerikaner. Vid baseline var medianvärdet för eGFR 56 ml/min och 33 % hade eGFR mellan 30 och 49 ml/min. Genomsnittsvärde för antal CD4+-celler vid baseline var 664 cells/mm³ (intervall: 126-1 813).

Vid vecka 144 bibehöll 83,1 % (197/237 patienter) hiv-1-RNA < 50 kopior/ml efter byte till emtricitabin och tenofoviralfenamid givet med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination.

I studie GS-US-292-1825 utvärderades effekten och säkerheten hos emtricitabin och tenofoviralfenamid, som gavs med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination, i en enarmad, öppen klinisk studie där 55 hiv-1-infekterade vuxna med terminal njursvikt (eGFR_{CG} < 15 ml/min) som stod på kronisk hemodialys i minst 6 månader innan de bytte till emtricitabin och tenofoviralfenamid som gavs med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Patienterna var virologiskt suppresserade (hiv-1 RNA <50 kopior/ml) under minst 6 månader innan de bytte.

Genomsnittsåldern var 48 år (intervall 23-64). Sjuttiosex procent var män, 82 % var svarta och 18 % var vita. Femton procent av patienterna identifierades som latinamerikaner. Det genomsnittliga CD4+ cellvärdet vid baslinjen var 545 celler/mm³ (intervall 205-1473). Vid vecka 48 bibehöll 81,8 % (45/55 patienter) hiv-1 RNA <50 kopior/ml, efter att de bytt till emtricitabin och tenofoviralfenamid, som gavs med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Inga kliniskt signifikanta förändringar av lipider i laborietester vid fasta förekom hos patienter som bytt.

Patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-infektion

I den öppna studien GS-US-292-1249, utvärderades effekt och säkerhet av emtricitabin och tenofoviralfenamid, som gavs med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination (E/C/F/TAF), hos vuxna patienter med samtidig infektion med hiv-1 och kronisk hepatit B. Sextionio av de 72 patienterna stod på tidigare antiretroviral behandling med TDF. I början av behandlingen med E/C/F/TAF, hade de 72 patienterna varit hiv-supprimerade (hiv-1 RNA < 50 kopior/ml) i minst 6 månader, med eller utan suppression av HBV DNA, och hade kompenserad leverfunktion. Medelåldern var 50 år (intervall 28-67), 92 % av patienterna var män, 69 % var vita, 18 % var svarta och 10 % var asiater. Det genomsnittliga CD4 + cellantalet vid baslinjen var 636 celler/mm³ (intervall 263-1498). Åttiosex procent av patienterna (62/72) var HBV-supprimerade (HBV DNA < 29 IU/ml) och 42 % (30/72) var HBeAg-positiva vid baslinjen.

Av de patienter som var HBeAg-positiva vid baslinjen, uppnådde 1/30 (3,3 %) serokonversion till anti-HBe vid vecka 48. Av de patienter som var HBsAg-positiva vid baslinjen, uppnådde 3/70 (4,3 %) serokonversion till anti-HBs vid vecka 48.

Vid vecka 48, bibehöll 92 % av patienterna (66/72) hiv-1 RNA < 50 kopior/ml, efter de bytt till emtricitabin och tenofoviralfenamid, administrerade med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen av CD4 + cellantalet vid vecka 48 var -2 celler/mm³. Nitiotvå procent (66/72 patienter) hade HBV DNA < 29 IU/ml, med användning av saknad = misslyckad analys vid vecka 48. Av de 62 patienter som var HBV-supprimerade vid baslinjen, förblev 59 suppresserade och 3 saknade data. Av de 10 patienter som inte var HBV-supprimerade vid baslinjen (HBV DNA \geq 29 IU/ml), förblev 7 suppresserade och 2 förblev detekterbara och 1 saknade data.

Det finns begränsade kliniska data om användning av E/C/F/TAF hos behandlingsnaiva patienter med samtidig hiv/HBV-infektion.

Förändringar av mätningar av bentäthet

I studier på behandlingsnaiva patienter var emtricitabin+tenofoviralfenamid givet med elvitegravir+kobicistat som en tablett med fast doskombination associerat med mindre reduktioner av bentäthet (BMD) jämfört med E/C/F/TDF under 144 veckors behandling mätt med dubbelenergi-röntgenabsorptiometri (DXA) av höft (medelförändring: -0,8 % jämfört med -3,4 %, $p < 0,001$) och ländrygg (medelförändring: -0,9 % jämfört med -3,0 %, $p < 0,001$). I en separat studie var även emtricitabin och tenofoviralfenamid givet med darunavir och kobicistat som en tablett med fast doskombination associerat med mindre reduktioner av BMD (mätt med DXA av höft och ländrygg) under 48 veckors behandling jämfört med darunavir, kobicistat, emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat.

I en studie med virologiskt suppresserade vuxna patienter noterades förbättringar av BMD till och med vecka 96 efter byte till Descovy från en TDF-innehållande regim, jämfört med minimala förändringar vid bibehållen TDF-innehållande regim mätt med DXA av höft (medelförändring från baslinjen på 1,9 % jämfört med -0,3 %, $p < 0,001$) och ländrygg (medelförändring från baslinjen på 2,2 % jämfört med -0,2 %, $p < 0,001$).

I en studie på virologiskt suppresserade vuxna patienter förändrades inte BMD signifikant till och med vecka 48 efter byte till Descovy från en abakavir/lamivudinnehållande behandling jämfört med bibehållen abakavir/lamivudinnehållande behandling mätt med DXA av höft (genomsnittlig förändring från baslinjen 0,3 % jämfört med 0,2 %, $p = 0,55$) och ländrygg (medelförändring från baslinjen 0,1 % jämfört med $< 0,1$ %, $p = 0,78$).

Förändringar av mätningar av njurfunktion

I studier på behandlingsnaiva patienter var emtricitabin+tenofoviralfenamid givet med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination under 144 veckor associerat med en mindre påverkan på njursäkerhetsparametrar (mätt efter 144 veckors behandling med eGFR_{CG} och förhållandet mellan protein och kreatinin i urin och efter 96 veckors behandling med förhållandet mellan albumin och kreatinin i urin) jämfört med E/C/F/TDF. Under 144 veckors behandling var det ingen patient som avbröt E/C/F/TAF på grund av en behandlingsframkallad njurbiverkning jämfört med 12 patienter som avbröt E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

I en separat studie på behandlingsnaiva patienter var emtricitabin och tenofoviralfenamid givet med darunavir och kobicistat som en tablett med fast doskombination associerat med en mindre inverkan på njursäkerhetsparametrar under 48 veckors behandling jämfört med darunavir och kobicistat givet med emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (se även avsnitt 4.4).

I en studie på virologiskt suppresserade vuxna patienter var värdena för tubulär proteinuri liknande hos patienter som bytte till en behandling innehållande Descovy jämfört med patienter som stod kvar på en abakavir/lamivudinnehållande baslinjebehandling. Vid vecka 48 var den genomsnittliga procentuella förändringen i förhållandet urinretinolbindande protein till kreatinin 4 % i Descovy-gruppen och 16 % för dem som stod kvar på en abakavir/lamivudin-innehållande regim, och förhållandet urinbeta-2-mikroglobulin till kreatinin var 4 % kontra 5 %.

Pediatrisk population

I studie GS-US-292-0106 utvärderades effekt, säkerhet och farmakokinetik för emtricitabin och tenofoviralfenamid i en öppen studie i vilken 50 behandlingsnaiva ungdomar infekterade med hiv-1 fick emtricitabin och tenofoviralfenamid (10 mg) givet med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Patienterna hade en genomsnittsålder på 15 år (intervall: 12-17) och 56 % var kvinnor, 12 % var asiater och 88 % var svarta. Vid baseline var medianvärdet för plasma-hiv-1-RNA 4,7 log₁₀ kopior/ml, medianvärdet för antal CD4+-celler var 456 celler/mm³ (intervall: 95-1 110) och medianvärdet för CD4+% var 23 % (intervall: 7-45 %). Totalt hade 22 % plasma-hiv-1-RNA $> 100\,000$ kopior/ml vid baseline. Vecka 48 uppnådde 92 % (46/50) hiv-1-RNA < 50 kopior/ml, likartad den svarsfrekvens som setts i studier av behandlingsnaiva vuxna infekterade med hiv-1. Den genomsnittliga ökningen från baseline av antal CD4+-celler vid vecka 48 var 224 celler/mm³. Ingen nyuppkommen resistens mot E/C/F/TAF påvisades till och med vecka 48.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Descovy för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hiv-1-infektion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Emtricitabin absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering med maximala plasmakoncentrationer 1 till 2 timmar efter dosering. Efter flera oralt administrerade doser av emtricitabin till 20 hiv-1-infekterade försökspersoner var plasmakoncentrationerna av emtricitabin (C_{max}) vid steady-state $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g/ml}$ (genomsnitt \pm SD) och arean under plasmakoncentration-tidskurvan över ett 24 timmars doseringsintervall (AUC) var $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Genomsnittligt dalvärde för plasmakoncentrationen vid steady-state 24 timmar efter dosering var lika med eller högre än IC90-värdet för aktivitet mot hiv-1 *in vitro*.

Den systemiska exponeringen av emtricitabin påverkades inte när emtricitabin administrerades med föda.

Efter administrering av föda till friska försökspersoner observerades maximala plasmakoncentrationer cirka 1 timme efter dosering för tenofoviralfenamid administrerat som F/TAF (25 mg) eller E/C/F/TAF (10 mg). Efter måltid var genomsnittligt C_{max} och AUC_{sista} (genomsnitt \pm SD) efter administrering av en enkeldos 25 mg tenofoviralfenamid i Descovy $0,21 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ respektive $0,25 \pm 0,11 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Genomsnittligt C_{max} och AUC_{sista} efter en enkeldos 10 mg tenofoviralfenamid administrerat i E/C/F/TAF var $0,21 \pm 0,10 \mu\text{g/ml}$ respektive $0,25 \pm 0,08 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

I förhållande till fasta resulterade administrering av tenofoviralfenamid med en fettrik måltid (~800 kcal, 50 % fett) i en sänkning av C_{max} för tenofoviralfenamid (15-37 %) och en ökning av AUC_{sista} (17-77 %).

Distribution

Bindningen av emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* var $< 4 \%$ och oberoende av koncentrationen i området 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$. Vid maximala plasmakoncentrationer var genomsnittlig plasma: blod-kvot för läkemedelskoncentrationen cirka 1,0 och genomsnittlig sperma: plasma-kvot för läkemedelskoncentrationen var cirka 4,0.

Bindningen av tenofovir till humana plasmaproteiner *in vitro* är $< 0,7 \%$ och är oberoende av koncentrationen i området 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. Bindningen av tenofovir till humana plasmaproteiner *ex vivo* i prover tagna under kliniska studier var cirka 80 %.

Metabolism

In vitro-studier indikerar att emtricitabin inte är en hämmare av humana CYP-enzym. Efter administrering av [¹⁴C]-emtricitabin återfanns hela dosen av emtricitabindosen i urin (cirka 86 %) och faeces (cirka 14 %). 13 % av dosen återfanns i urinen som tre förmodade metaboliter. Metabolismen av emtricitabin inkluderar oxidation av tioldelen för att bilda 3'-sulfoxiddiastereomerer (cirka 9 % av dosen) och konjugation med glukuronsyra för att bilda 2'-O-glukuronid (cirka 4 % av dosen). Inga andra metaboliter kunde identifieras.

Metabolism är en huvudsaklig elimineringsväg för tenofoviralfenamid hos människan och står för $> 80 \%$ av en oral dos. *In vitro*-studier har visat att tenofoviralfenamid metaboliseras till tenofovir (huvudmetabolit) av katepsin A i PBMC (inklusive lymfocyter och övriga hiv-målceller) och makrofager, och av karboxylesteras-1 i hepatocyter. *In vivo* hydrolyseras tenofoviralfenamid inom celler till att bilda tenofovir (huvudmetabolit), som fosforileras till den aktiva metaboliten tenofoviridifosfat. I kliniska studier på människa gav en oral dos på 10 mg tenofoviralfenamid (givet

med emtricitabin och elvitegravir och kobicistat) i tenofovir difosfatkoncentrationer > 4-faldigt högre i PBMC och > 90 % lägre koncentrationer av tenofovir i plasma jämfört med en oral dos på 245 mg tenofovir disoproxil (som fumarat) (givet med emtricitabin och elvitegravir och kobicistat).

In vitro metaboliseras inte tenofovir alafenamid av CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofovir alafenamid metaboliseras minimalt av CYP3A4. Vid samtidig administrering med den måttliga CYP3A-induceraren efavirenz påverkades inte exponeringen av tenofovir alafenamid signifikant. Efter administrering av tenofovir alafenamid visade [¹⁴C]-radioaktiviteten i plasma en tidsberoende profil med tenofovir alafenamid som den rikligast förekommande substansen under de första timmarna och urinsyra under återstående tid.

Eliminering

Emtricitabin utsöndras huvudsakligen via njurarna och den givna dosen återfinns fullständigt i urin (cirka 86 %) och faeces (cirka 14 %). Tretton procent av emtricitabindosen återfanns i urinen som tre metaboliter. Systemiskt clearance av emtricitabin var i medeltal 307 ml/min. Efter oral administrering är halveringstiden för elimineringen av emtricitabin cirka 10 timmar.

Renal utsöndring av oförändrat tenofovir alafenamid är en mindre väg och < 1 % av dosen elimineras via urinen. Tenofovir alafenamid elimineras huvudsakligen efter metabolism till tenofovir. Tenofovir alafenamid och tenofovir har ett medianvärde för halveringstid i plasma på 0,51 respektive 32,37 timmar. Tenofovir elimineras renalt både genom glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion.

Farmakokinetik i speciella populationer

Ålder, kön och etnicitet

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken på grund av ålder, kön eller etnicitet har identifierats för emtricitabin eller tenofovir alafenamid.

Pediatrik population

Exponeringar av emtricitabin och tenofovir alafenamid (givet med elvitegravir och kobicistat) som uppnåddes hos 24 pediatrika patienter i åldern 12 till < 18 år som fick emtricitabin och tenofovir alafenamid givet med elvitegravir och kobicistat i studie GS-US-292-0106 var likartade de exponeringar som uppnåddes hos behandlingsnaiva vuxna (tabell 7).

Tabell 7: Farmakokinetik för emtricitabin och tenofovir alafenamid hos antiretroviralt naiva ungdomar och vuxna

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

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid fumarat

FTC = emtricitabin; TAF = tenofovir alafenamid fumarat; TFV = tenofovir

N/A = ej relevant

Data presenteras som genomsnitt (%CV).

a n = 24 ungdomar (GS-US-292-0106); n = 19 vuxna (GS-US-292-0102)

b n = 23 ungdomar (GS-US-292-0106, populationsfarmakokinetisk analys)

c n = 539 (TAF) eller 841 (TFV) vuxna (GS-US-292-0111 och GS-US-292-0104, populationsfarmakokinetisk analys)

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt relevanta skillnader i tenofovir alafenamids eller tenofovirs farmakokinetik observerades mellan friska frivilliga och patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl ≥ 15 ml/min och < 30 ml/min) i en fas 1-studie av tenofovir alafenamid. I en separat fas 1-studie av enbart emtricitabin,

var den genomsnittliga, systemiska emtricitabinexponeringen högre hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) än hos patienter med normal njurfunktion (11,8 µg•h/ml). Säkerheten hos emtricitabin och tenofoviralfenamid har inte fastställts hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl ≥15 ml/min och <30 ml/min).

Exponeringar av emtricitabin och tenofovir hos 12 patienter med terminal njursvikt (beräknad CrCl <15 ml/min), som står på kronisk hemodialys och som fick emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination (E/C/F/TAF) i studie GS-US-292-1825, var betydligt högre än hos patienter med normal njurfunktion. Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken hos tenofoviralfenamid observerades hos patienter med terminal njursvikt som står på kronisk hemodialys, jämfört med personer med normal njurfunktion. Inga nya säkerhetsrisker identifierades hos patienter med terminal njursvikt som står på kronisk hemodialys och får emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination (se avsnitt 4.8).

Det finns inga farmakokinetiska data på emtricitabin eller tenofoviralfenamid hos patienter med terminal njursvikt (beräknad CrCl <15 ml/min), som inte står på kronisk hemodialys. Säkerheten hos emtricitabin och tenofoviralfenamid har inte fastställts hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Emtricitabins farmakokinetik har inte studerats hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion. Emtricitabin metaboliseras dock inte till betydande del via leverenzymmer, så effekten av nedsatt leverfunktion bör vara begränsad.

Kliniskt relevanta förändringar av farmakokinetiken för tenofoviralfenamid eller dess metabolit tenofovir har inte observerats hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion är de totala plasmakoncentrationerna av tenofoviralfenamid och tenofovir lägre än plasmakoncentrationerna som observerats hos patienter med normal leverfunktion. När de korrigerats för proteinbindning, är obundna (fria) plasmakoncentrationer av tenofoviralfenamid vid gravt nedsatt leverfunktion och normal leverfunktion liknande.

Samtidig infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus

Emtricitabins och tenofoviralfenamids farmakokinetik har inte helt utvärderats hos patienter med samtidig infektion med HBV och/eller HCV.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier av emtricitabin avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Emtricitabin har visat en låg karcinogen potential hos mus och råtta.

Gångse studier av tenofoviralfenamid på råtta och hund visade att de primära målorganen för toxicitet är skelett och njurar. Toxisk påverkan på skelettet observerades som minskad BMD [*Bone Mineral Density*] hos råtta och hund vid tenofovirexponeringar minst fyra gånger högre än de som förväntas efter administrering av Descovy. En minimal infiltration av histiocyter förelåg i ögat hos hund vid exponeringar av tenofoviralfenamid och tenofovir som var cirka 4 respektive 17 gånger högre än de som förväntas efter administrering av Descovy.

Tenofoviralfenamid var inte mutagent eller klastogent i vanliga genotoxicitetsanalyser.

Eftersom tenofovirexponeringen hos råtta och mus är lägre efter administrering av tenofoviralfenamid jämfört med tenofovirdisoproxilfumarat utfördes karcinogenicitetsstudier och en peri-postnatal studie på råtta endast med tenofovirdisoproxilfumarat. Gångse studier av karcinogenicitet och reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner visade inga effekter på parnings-, fertilitets-, dräktighets- eller fosterparametrar. Tenofovirdisoproxilfumarat reducerade emellertid viabilitet och vikt hos avkomma i peri-postnatala toxicitetsstudier vid maternellt toxiska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid
Makrogol 3350
Talk
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av polyeten med hög densitet (HDPE) och barnskyddande lock med kontinuerlig gängning av polypropen, invändigt belagd med en induktionsaktiverad aluminiumfolie innehållande 30 filmdragerade tabletter. Varje burk innehåller torkmedel (kiselgel) och en vaddspirall av polyester.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 burk med 30 filmdragerade tabletter och ytterkartonger som innehåller 60 (2 burkar med 30) och 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1099/001

EU/1/16/1099/002

EU/1/16/1099/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 april 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 11 februari 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Descovy 200 mg/25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 200 mg emtricitabin och tenofoviralafenamidfumarat motsvarande 25 mg tenofoviralafenamid.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Blå, rektangulär, filmdragerad tablett med dimensionerna 12,5 mm x 6,4 mm, präglad med "GSI" på ena sidan och med "225" på andra sidan av tabletten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Descovy är avsett att användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (hiv-1)-infektion hos vuxna och ungdomar (i åldern 12 år och äldre som väger minst 35 kg) (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

Dosering

Descovy ska administreras i enlighet med tabell 1.

Tabell 1: Dos av Descovy utifrån det tredje läkemedlet i hiv-behandlingen

| Dos av Descovy | Tredje läkemedlet i hiv-behandlingen (se avsnitt 4.5) |
|------------------------------------|---|
| Descovy 200/10 mg en gång dagligen | Atazanavir med ritonavir eller kobicistat Darunavir med ritonavir eller kobicistat ¹ Lopinavir med ritonavir |
| Descovy 200/25 mg en gång dagligen | Dolutegravir, efavirenz, maravirok, nevirapin, rilpivirin, raltegravir |

¹ Descovy 200/10 mg i kombination med darunavir 800 mg och kobicistat 150 mg, administrerat som tablett med fast doskombination, studerades hos behandlingsnaiva försökspersoner, se avsnitt 5.1.

Missade doser

Om en patient kommer ihåg en missad dos av Descovy inom 18 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas, ska patienten ta Descovy så snart som möjligt och fortsätta enligt det normala doseringsschemat. Om en patient missar en dos av Descovy med mer än 18 timmar, ska patienten inte ta den missade dosen utan bara fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

Om patienten kräks inom 1 timme efter att ha tagit Descovy ska en ny tablett tas.

Äldre

Ingen dosjustering av Descovy krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Descovy krävs för vuxna eller ungdomar (12 år och äldre som väger minst 35 kg) med beräknat kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 ml/min. Descovy bör avbrytas hos patienter med beräknad CrCl som sjunker under 30 ml/min under behandlingen (se avsnitt 5.2).

Ingen dosjustering av Descovy krävs hos vuxna med terminal njursvikt (beräknad CrCl <15 ml/min), som står på kronisk hemodialys. Descovy bör dock i regel undvikas hos dessa patienter, men kan användas om de potentiella fördelarna anses uppväga de potentiella riskerna (se avsnitt 4.4 och 5.2). Under hemodialysdagarna bör Descovy administreras efter att hemodialysbehandlingen slutförts.

Descovy bör undvikas hos patienter med beräknad CrCl ≥ 15 ml/min och <30 ml/min, eller <15 ml/min, som inte står på kronisk hemodialys, eftersom säkerheten hos Descovy inte har fastställts i dessa populationer.

Inga data finns tillgängliga för att utföra dosrekommendationer hos barn yngre än 18 år med terminal njursvikt.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Descovy krävs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Descovy för barn yngre än 12 år, eller som väger < 35 kg, har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Descovy ska tas en gång dagligen med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Det rekommenderas att den filmdragerade tabletten inte tuggas eller krossas på grund av den bittra smaken.

Om patienten inte kan svälja tabletten hel kan den delas i två delar. Båda halvorna ska då tas efter varandra för att säkerställa att hela dosen tas omedelbart.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med samtidig infektion med hiv och hepatit B- eller C-virus

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral terapi löper ökad risk för svåra och potentiellt dödliga leverbiverkningar.

Säkerhet och effekt för Descovy hos patienter med samtidig infektion med hiv-1 och hepatit C-virus (HCV) har inte fastställts.

Tenofoviralafenamid är aktivt mot hepatit B-virus (HBV). Utsättande av behandling med Descovy hos patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion kan vara associerad med svåra akuta exacerbationer av hepatit. Patienter med samtidig hiv- och HBV-infektion som avbryter behandling med Descovy ska övervakas noggrant med både kliniska och laboratoriemässiga kontroller åtminstone under flera månader efter avslutad behandling.

Leversjukdom

Descovys säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter med signifikanta underliggande leversjukdomar (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hos patienter med tidigare leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, finns en ökad frekvens av störningar i leverfunktionen under antiretroviral kombinationsterapi (CART) och dessa patienter ska övervakas på sedvanligt sätt. Vid tecken på förvärrad leversjukdom hos sådana patienter måste uppehåll eller utsättande av behandlingen övervägas.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärra symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel inkluderar cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering, men den rapporterade tiden till debut varierar mer och dessa händelser kan uppkomma många månader efter att behandling satts in.

Patienter med hiv-1 mutationsstammar

Descovy ska undvikas hos antiretroviralerfarna patienter som har hiv-1-stammar med K65R-mutationen (se avsnitt 5.1).

Terapi med tre nukleosidanaloger

Höga frekvenser av virologisk svikt och resistensutveckling i ett tidigt skede har rapporterats vid kombination av tenofoviridisoproxil med lamivudin och abakavir eller med lamivudin och didanosin

som behandling en gång dagligen. Samma problem kan därför ses om Descovy administreras med en tredje nukleosidanalog.

Opportunistiska infektioner

Patienter som får Descovy eller någon annan antiretroviral terapi kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer till hiv-infektionen. Dessa patienter ska därför kvarstå under noggrann klinisk observation av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hiv-relaterade sjukdomar.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara multifaktoriell (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådås att söka läkare vid ledvärk och smärta, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Njurtoxicitet

En potentiell risk för njurtoxicitet, även vid de låga nivåer av tenofovir som ses vid behandling med tenofoviralfenamid, kan inte uteslutas vid kronisk exponering (se avsnitt 5.3).

Njurfunktionen bör bedömas hos alla patienter innan eller i samband med att behandling med Descovy påbörjas, samt övervakas under behandlingen hos alla patienter enligt kliniskt behov. Utsättande av Descovy ska övervägas för alla patienter vars njurfunktion sjunker i kliniskt signifikant omfattning eller som utvecklar tecken på rubbningar i proximala njurtubuli.

Patienter med terminal njursvikt som står på kronisk hemodialys

Descovy bör i regel undvikas, men kan användas hos vuxna med terminal njursvikt (beräknad CrCl <15 ml/min) som står på kronisk hemodialys, om de potentiella fördelarna uppväger de potentiella riskerna (se avsnitt 4.2). I en studie av emtricitabin + tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir + kobicistat som en tablett med fast doskombination (E/C/F/TAF) hos hiv-1-infekterade vuxna med terminal njursvikt (beräknad CrCl <15 ml/min), som står på kronisk hemodialys, bibehölls effekten i 48 veckor men emtricitabinexponeringen var betydligt högre än hos patienter med normal njurfunktion. Även om inga nya säkerhetsrisker identifierades, förblir konsekvenserna av ökad exponering för emtricitabin osäkra (se avsnitt 4.8 och 5.2).

Samtidig administrering av andra läkemedel

Samtidig administrering av Descovy rekommenderas inte med vissa antiepileptika (t.ex. karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital och fenytoin), antimykobakteriella medel (t.ex. rifampicin, rifabutin, rifapentin), johannesört och andra hiv-proteashämmare (PI) än atazanavir, lopinavir och darunavir (se avsnitt 4.5).

Descovy ska inte ges samtidigt med läkemedel som innehåller tenofoviralfenamid, tenofoviridisoproxil, emtricitabin, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Descovy ska inte ges samtidigt med läkemedel som innehåller tenofoviralfenamid, tenofoviridisoproxil, emtricitabin, lamivudin eller adefovirdipivoxil.

Emtricitabin

In vitro-studier och kliniska farmakokinetiska interaktionsstudier har visat att risken för CYP-medierade interaktioner mellan emtricitabin och andra läkemedel är liten. Samtidig administrering av emtricitabin med läkemedel som elimineras via aktiv tubulär sekretion kan öka koncentrationen av emtricitabin och/eller det samtidigt administrerade läkemedlet. Läkemedel som minskar njurfunktionen kan öka koncentrationen av emtricitabin.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid transporteras av P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP). Läkemedel som i hög grad påverkar P-gp och BCRP-aktivitet kan leda till förändringar av tenofoviralfenamids absorption. Läkemedel som inducerar P-gp-aktivitet (t.ex. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital) förväntas minska absorptionen av tenofoviralfenamid, med minskad plasmakoncentration av tenofoviralfenamid som följd, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt av Descovy och resistensutveckling. Samtidig administrering av Descovy med andra läkemedel som hämmar P-gp och BCRP-aktivitet (t.ex. kobicistat, ritonavir, ciklosporin) förväntas öka absorptionen och plasmakoncentrationen av tenofoviralfenamid. Baserat på data från en *in vitro*-studie förväntas inte samtidig administrering av tenofoviralfenamid och xantinoxidashämmare (t.ex. feboxustat) öka den systemiska exponeringen för tenofovir *in vivo*.

Tenofoviralfenamid är inte en hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 *in vitro*. Det är inte en hämmare av eller inducerare CYP3A *in vivo*. Tenofoviralfenamid är ett substrat för OATP1B1 och OATP1B3 *in vitro*. Distributionen av tenofoviralfenamid i kroppen kan påverkas av aktivitet av OATP1B1 och OATP1B3.

Övriga interaktioner

Tenofoviralfenamid är inte hämmare av humant uridindifosfatglukuronosyltransferas (UGT) 1A1 *in vitro*. Det är inte känt om tenofoviralfenamid är hämmare av andra UGT-enzymmer. Emtricitabin hämmade inte glukuronideringsreaktionen hos ett icke-specifikt UGT-substrat *in vitro*.

Interaktioner mellan komponenterna i Descovy och läkemedel som potentiellt administreras samtidigt visas i tabell 2 (ökning visas som ”↑”, minskning som ”↓”, oförändrat som “↔”). De interaktioner som beskrivs är baserade på studier utförda med Descovy eller med komponenterna i Descovy som enskilda preparat och/eller i kombination, eller är möjliga läkemedelsinteraktioner som kan uppkomma med Descovy.

Tabell 2: Interaktioner mellan de enskilda komponenterna i Descovy och andra läkemedel

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹ | Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ² | Rekommendation avseende samtidig administrering med Descovy |
|--|--|---|
| INFEKTIONSLÄKEMEDEL | | |
| Antimykotika | | |
| Ketokonazol Itrakonazol | Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Descovy. Samtidig administrering med ketokonazol eller itraconazol, som är potenta P-gp-hämmare, förväntas öka plasmakoncentrationen av tenofoviralfenamid. | Rekommenderad dos av Descovy är 200/10 mg en gång dagligen. |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹ | Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ² | Rekommendation avseende samtidig administrering med Descovy |
|--|--|--|
| Flukonazol Isavukonazol | Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Descovy. Samtidig administrering med flukonazol eller isavukonazol kan öka plasmakoncentrationen av tenofoviralafenamid. | Dosera Descovy enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2). |
| Antimykobakteriella medel | | |
| Rifabutin Rifampicin Rifapentin | Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Descovy. Samtidig administrering med rifampicin, rifabutin och rifapentin, som alla är P-gp-inducerare, kan minska plasmakoncentrationerna av tenofoviralafenamid, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. | Samtidig administrering med Descovy och rifabutin rifampicin eller rifapentin rekommenderas inte |
| Läkemedel mot hepatit C-virus | | |
| Ledipasvir (90 mg en gång dagligen)/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen), emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ tenofoviralafenamid (10 mg en gång dagligen) ³ | Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C _{max} : ↑ 65 % C _{min} : ↑ 93 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 29 % Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66 % Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | Ingen dosjustering av ledipasvir eller sofosbuvir krävs. Dosera Descovy enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2). |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹ | Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ² | Rekommendation avseende samtidig administrering med Descovy |
|---|--|---|
| Ledipasvir (90 mg en gång dagligen)/ sofosbuvir (400 mg en gång dagligen), emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ tenofoviralfenamid (25 mg en gång dagligen) ⁴ | <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔</p> | Ingen dosjustering av ledipasvir eller sofosbuvir krävs. Dosera Descovy enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2). |
| Sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)/ velpatasvir (100 mg en gång dagligen), emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ tenofoviralfenamid (10 mg en gång dagligen) ³ | <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvirmetabolit 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>Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20 %</p> | Ingen dosjustering av sofosbuvir, velpatasvir eller voxilaprevir krävs. Dosera Descovy enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2). |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹ | Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ² | Rekommendation avseende samtidig administrering med Descovy |
|---|---|---|
| Sofosbuvir/velpatasvir/voxicaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg en gång dagligen) ⁷ /emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ tenofoviralfenamid (10 mg en gång dagligen) ³ | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27%</p> <p>Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔</p> <p>Voxicaprevir: 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/voxicaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg en gång dagligen) ⁷ /emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ tenofoviralfenamid (25 mg en gång dagligen) ⁴ | <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvir-metabolit GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Voxicaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%</p> | Ingen dosjustering av sofosbuvir, velpatasvir eller voxicaprevir krävs. Dosera Descovy enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2). |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹ | Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ² | Rekommendation avseende samtidig administrering med Descovy |
|--|---|---|
| ANTIRETROVIRALA MEDEL | | |
| Hiv-proteashämmare | | |
| Atazanavir/kobicistat (300 mg/150 mg en gång dagligen), tenofoviralfenamid (10 mg) | Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 75 % C _{max} : ↑ 80 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Rekommenderad dos av Descovy är 200/10 mg en gång dagligen. |
| Atazanavir/ritonavir (300/100 mg en gång dagligen), tenofoviralfenamid (10 mg) | Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 91 % C _{max} : ↑ 77 % Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Rekommenderad dos av Descovy är 200/10 mg en gång dagligen. |
| Darunavir/kobicistat (800/150 mg en gång dagligen), tenofoviralfenamid (25 mg en gång dagligen) ⁵ | Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224 % C _{max} : ↑ 216 % C _{min} : ↑ 221 % Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Rekommenderad dos av Descovy är 200/10 mg en gång dagligen. |
| Darunavir/ritonavir (800/100 mg en gång dagligen), tenofoviralfenamid (10 mg en gång dagligen) | Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105 % C _{max} : ↑ 142 % Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Rekommenderad dos av Descovy är 200/10 mg en gång dagligen. |
| Lopinavir/ritonavir (800/200 mg en gång dagligen), tenofoviralfenamid (10 mg en gång dagligen) | Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ 47 % C _{max} : ↑ 119 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Rekommenderad dos av Descovy är 200/10 mg en gång dagligen. |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹ | Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ² | Rekommendation avseende samtidig administrering med Descovy |
|--|---|---|
| Tipranavir/ritonavir | Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Descovy. Tipranavir/ritonavir resulterar i P-gp-induktion. Tenofoviralafenamidexponeringen förväntas minska när tipranavir/ritonavir används i kombination med Descovy. | Samtidig administrering med Descovy rekommenderas inte. |
| Andra proteashämmare | Effekten är okänd. | Det finns inga data tillgängliga för att fastställa doseringsrekommendationer för samtidig administrering med andra proteashämmare. |
| Andra hiv-antiretrovirala medel | | |
| Dolutegravir (50 mg en gång dagligen), tenofoviralafenamid (10 mg en gång dagligen) ³ | Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Rekommenderad dos av Descovy är 200/25 mg en gång dagligen. |
| Rilpivirin (25 mg en gång dagligen), tenofoviralafenamid (25 mg en gång dagligen) | Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ | Rekommenderad dos av Descovy är 200/25 mg en gång dagligen. |
| Efavirenz (600 mg en gång dagligen), tenofoviralafenamid (40 mg en gång dagligen) ⁴ | Tenofoviralafenamid: AUC: ↓ 14 % C _{max} : ↓ 22 % | Rekommenderad dos av Descovy är 200/25 mg en gång dagligen. |
| Maravirok Nevirapin Raltegravir | Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Descovy. Exponeringen av tenofoviralafenamid förväntas inte påverkas av maravirok, nevirapin eller raltegravir, inte heller förväntas det påverka metaboliseringsvägar eller elimineringsvägar relevanta för maravirok, nevirapin eller raltegravir. | Rekommenderad dos av Descovy är 200/25 mg en gång dagligen. |
| ANTIPILEPTIKA | | |
| Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin | Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Descovy. Samtidig administrering med oxkarbazepin, fenobarbital eller fenytoin, som alla är P-gp-inducerare, kan minska plasmakoncentrationerna av tenofoviralafenamid, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. | Samtidig administrering av Descovy och oxkarbazepin, fenobarbital eller fenytoin rekommenderas inte. |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹ | Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ² | Rekommendation avseende samtidig administrering med Descovy |
|---|--|--|
| Karbamazepin (titrerat från 100 mg till 300 mg två gånger dagligen), emtricitabin/tenofoviralfenamid (200 mg/25 mg en gång dagligen) ^{5,6} | Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ 55 % C _{max} : ↓ 57 % Samtidig administrering med karbamazepin, en P-gp-inducerare, minskar plasmakoncentrationerna av tenofoviralfenamid, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. | Samtidig administrering av Descovy och karbamazepin rekommenderas inte. |
| ANTIDEPRESSIVA | | |
| Sertralin (50 mg en gång dagligen), tenofoviralfenamid (10 mg en gång dagligen) ³ | Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralin AUC: ↑ 9 % C _{max} : ↑ 14 % | Ingen dosjustering av sertralin krävs. Dosera Descovy enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2). |
| TRADITIONELLT VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL | | |
| Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) | Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Descovy. Samtidig administrering med johannesört, en P-gp-inducerare, kan minska plasmakoncentrationerna av tenofoviralfenamid, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. | Samtidig administrering av Descovy med johannesört rekommenderas inte |
| IMMUNSUPPRESSIVA | | |
| Ciklosporin | Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Descovy. Samtidig administrering med ciklosporin, en potent P-gp-hämmare, förväntas öka plasmakoncentrationen av tenofoviralfenamid. | Rekommenderad dos av Descovy är 200/10 mg en gång dagligen. |
| ORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL | | |
| Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg en gång dagligen), etinylöstradiol (0,025 mg en gång dagligen), emtricitabin/tenofoviralfenamid (200/25 mg en gång dagligen) ⁵ | Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | Ingen dosjustering av norgestimat/etinylöstradiol krävs. Dosera Descovy enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2). |

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde ¹ | Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ² | Rekommendation avseende samtidig administrering med Descovy |
|--|--|--|
| SEDATIVA/HYPNOTIKA | | |
| Oralt administrerat midazolam (2,5 mg enkel dos), tenofoviralfenamid (25 mg en gång dagligen) | Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | Ingen dosjustering av midazolam krävs. Dosera Descovy enligt det samtidigt administrerade antiretrovirala läkemedlet (se avsnitt 4.2). |
| Intravenös administrerat midazolam (1 mg enkel dos), tenofoviralfenamid (25 mg en gång dagligen) | Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ | |

¹ När doser anges är det de doser som använts i kliniska läkemedelsinteraktionsstudier.

² När data från läkemedelsinteraktionsstudier finns tillgängliga.

³ Studie utförd med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid (tablett med fast doskombination).

⁴ Studie utförd med emtricitabin/rilpivirin/tenofoviralfenamid (tablett med fast doskombination).

⁵ Studie utförd med Descovy.

⁶ Emtricitabin/tenofoviralfenamid togs med föda i denna studie.

⁷ Studie utförd med extra voxilaprevir 100 mg för att uppnå voxilaprevirexponering som förväntas hos HCV-infekterade patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier av Descovy eller dess komponenter i gravida kvinnor. Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av tenofoviralfenamid i gravida kvinnor. En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 exponerade graviditeter) tyder däremot inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på foster/neonatal toxicitet associerad med emtricitabin.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter av emtricitabin vad gäller fertilitetsparametrar, graviditet, fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Djurstudier av tenofoviralfenamid har inte visat några tecken på skadliga effekter på fertilitetsparametrar, graviditet eller fosterutveckling (se avsnitt 5.3).

Descovy ska användas under graviditet endast om den eventuella nyttan uppväger den eventuella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om tenofoviralfenamid utsöndras i bröstmjolk. Emtricitabin utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att tenofovir utsöndras i mjölk.

Det finns otillräcklig information angående effekterna av emtricitabin och tenofovir på nyfödda/spädbarn. Descovy ska därför inte användas under amning.

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Det finns inga data om fertilitet från användningen av Descovy i människa. I djurstudier sågs inga effekter av emtricitabin och tenofoviralfenamid på parnings- eller fertilitetsparametrar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Descovy kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör informeras om att yrsel har rapporterats under behandling med Descovy.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Bedömning av biverkningar bygger på säkerhetsdata från samtliga fas 2- och 3-studier i vilka hiv-1-infekterade patienter fick läkemedel innehållande emtricitabin och tenofoviralfenamid, samt på erfarenhet efter godkännande för försäljning. I kliniska studier på behandlingsnaiva vuxna patienter som fick emtricitabin och tenofoviralfenamid med elvitegravir och kobicistat som tablett med den fasta doskombinationen elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofoviralfenamid (som fumarat) 10 mg (E/C/F/TAF/) under 144 veckor var de mest frekvent rapporterade biverkningarna diarré (7 %), illamående (11 %) och huvudvärk (6 %).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna i tabell 3 är listade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tabell 3: Biverkningar i tabellform¹

| Frekvens | Biverkning |
|--|--|
| <i>Blodet och lymfsystemet</i> | |
| Mindre vanliga: | anemi ² |
| <i>Psykiska störningar</i> | |
| Vanliga: | onormala drömmar |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | |
| Vanliga: | huvudvärk, yrsel |
| <i>Magtarmkanalen</i> | |
| Mycket vanliga: | illamående |
| Vanliga: | diarré, kräkningar, buksmärta, flatulens |
| Mindre vanliga: | dyspepsi |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i> | |
| Vanliga: | utslag |
| Mindre vanliga: | angioödem ^{3, 4} , pruritus, urtikaria ⁴ |
| <i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i> | |
| Mindre vanliga: | artralgi |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> | |
| Vanliga: | trötthet |

- ¹ Med undantag av angioödem, anemi och urtikaria (se fotnot 2, 3 och 4) identifierades alla biverkningar i kliniska studier av F/TAF-innehållande produkter. Frekvenserna har hämtats från kliniska fas 3-studier av E/C/F/TAF på 866 behandlingsnaiva vuxna patienter under 144 veckors behandling (GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111).
- ² Denna biverkning observerades inte i kliniska studierna av F/TAF-innehållande produkter utan identifierades i kliniska studier eller efter godkännande för försäljning för emtricitabin vid användning med andra antiretrovirala medel.
- ³ Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för produkter innehållande emtricitabin.
- ⁴ Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för produkter innehållande tenofoviralfenamid.

Beskrivning av valda biverkningar

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats men den rapporterade tiden till debut varierar mer och dessa händelser kan uppkomma många månader efter att behandling satts in (se avsnitt 4.4).

Osteonekros

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Förändringar i lipidlaboratorietester

I studier med behandlingsnaiva patienter observerades ökningarna från baseline vid mätning av lipidparametrarna totalt kolesterol, direkt LDL- och HDL-kolesterol och triglycerider vid fasta i både den grupp som fick behandling innehållande tenofoviralfenamidfumarat och den grupp som fick behandling innehållande tenofovirdisoproxilfumarat vid vecka 144. Medianökningen från baseline till vecka 144 för dessa parametrar var större i gruppen som fick E/C/F/TAF än i gruppen som fick elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofovirdisoproxil (som fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) ($p < 0,001$ för skillnaden mellan behandlingsgrupperna för totalt kolesterol, direkt LDL- och HDL-kolesterol och triglycerider vid fasta). Medianförändringen (Q1, Q3) från baseline av förhållandet totalt kolesterol: HDL-kolesterol vecka 144 var 0,2 (-0,3, 0,7) i gruppen som fick E/C/F/TAF och 0,1 (-0,4, 0,6) i gruppen som fick E/C/F/TDF ($p = 0,006$ för skillnaden mellan behandlingsgrupperna).

I en studie med virologiskt suppresserade patienter som byter från emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat till Descovy med fortsatt behandling med det tredje antiretrovirala preparatet (studie GS-US-311-1089) observerades ökningarna från baslinjen vid mätning av lipidparametrarna totalt kolesterol, direkt LDL-kolesterol och triglycerider vid fasta i Descovy-gruppen, jämfört med liten förändring i gruppen med emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat ($p \leq 0,009$ för skillnaden mellan grupperna vid ändringar från baslinjen). Det var ingen stor förändring från baslinjen i medianvärden vid fasta för HDL-kolesterol och glukos, eller i förhållandet mellan total kolesterol till HDL-kolesterol vid fasta, i någon av behandlingsgrupperna vid vecka 96. Ingen av ändringarna ansågs vara kliniskt relevant.

I en studie på virologiskt suppresserade vuxna patienter som byter från abakavir/lamivudin till Descovy med bibehållet tredje antiretroviralt läkemedel (studie GS-US-311-1717), noterades minimala förändringar i lipidparametrarna.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerheten för emtricitabin och tenofoviralfenamid utvärderades under 48 veckor i en öppen klinisk studie (GS-US-292-0106) i vilken hiv-1-infekterade, behandlingsnaiva, pediatrika patienter i åldern 12 till < 18 år fick emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som tablett med fast doskombination. Säkerhetsprofilen för emtricitabin och tenofoviralfenamid givet med elvitegravir och kobicistat hos 50 ungdomar var likartad den hos vuxna (se avsnitt 5.1).

Andra särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Säkerheten för emtricitabin och tenofoviralfenamid utvärderades under 144 veckor i en öppen klinisk studie (GS-US-292-0112) i vilken 248 hiv-1-infekterade patienter som var behandlingsnaiva ($n = 6$) eller virologiskt suppresserade ($n = 242$) med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (beräknad glomerulär filtration enligt Cockcroft-Gault [$eGFR_{CG}$]: 30-69 ml/min) fick emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som tablett med fast doskombination. Säkerhetsprofilen hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion var likartad den hos patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 5.1).

Säkerheten för emtricitabin och tenofoviralfenamid utvärderades under 48 veckor i en enarmad, öppen, klinisk studie (GS-US-292-1825), där 55 virologiskt suppresserade hiv-1-infekterade patienter

med terminal njursvikt ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min), som står på kronisk hemodialys, fick emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Inga nya säkerhetsrisker identifierades hos patienter med terminal njursvikt, som står på kronisk hemodialys med emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som en fast doskombination (se avsnitt 5.2).

Patienter med samtidig infektion med hiv och HBV

Säkerheten för emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som tablett med fast doskombination (elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid [E/C/F/TAF]) utvärderades hos 72 hiv-patienter samtidigt infekterade med HBV, som behandlades för hiv i en öppen klinisk studie (GS-US-292-1249), till och med vecka 48, där patienter byttes från en annan antiretroviral behandling (som inkluderade tenofovirdisoproxilfumarat [TDF] hos 69 av 72 patienter) till E/C/F/TAF. Baserat på dessa begränsade data var säkerhetsprofilen för emtricitabin och tenofoviralfenamid, i kombination med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination, hos patienter med samtidig infektion med hiv/HBV likartad den hos patienter med enbart infektion med hiv-1 (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Om överdosering inträffar måste patienten övervakas avseende på toxicitet (se avsnitt 4.8). Behandling av överdosering med Descovy består av allmänna understödande åtgärder, såsom övervakning av vitala tecken och observation av patientens kliniska status.

Emtricitabin kan elimineras med hemodialys, som avlägsnar cirka 30 % av emtricitabindosen under en dialysbehandling på 3 timmar som påbörjas inom 1,5 timme efter intag av emtricitabin. Tenofovir avlägsnas effektivt med hemodialys med en extraktionskoefficient på cirka 54 %. Det är inte känt om emtricitabin eller tenofovir kan elimineras med peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk; virushämmande medel mot hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kod: J05AR17.

Verkningsmekanism

Emtricitabin är en nukleosid omvänt transkriptashämmare (NRTI) och nukleosidanalogue av 2'-deoxycytidin. Emtricitabin fosforyleras av cellulära enzymer för att bilda emtricitabintrifosfat. Emtricitabintrifosfat hämmar hiv-replikation genom inkorporering i virus deoxyribonukleinsyra (DNA) av hiv omvänt transkriptas (RT), vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott. Emtricitabin har aktivitet mot hiv-1, hiv-2 och HBV.

Tenofoviralfenamid är en nukleotid omvänt transkriptashämmare (NtRTI) och fosfonamidat-prodrug till tenofovir (2'-deoxyadenosinmonofosfatanalogue). Tenofoviralfenamid kan tas upp av celler. På grund av ökad stabilitet i plasma och intracellulär aktivering genom hydrolys av katepsin A är tenofoviralfenamid effektivare än tenofovirdisoproxilfumarat avseende att koncentrera tenofovir till mononukleära celler i perifert blod (PBMC) eller hiv-målceller inklusive lymfocyter och makrofager. Intracellulärt tenofovir fosforyleras sedan till den farmakologiskt aktiva metaboliten tenofovirdifosfat.

Tenofovirdifosfat hämmar hiv-replikation genom inkorporering i virus-DNA via hiv-RT, vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott.

Tenofovir har aktivitet mot hiv-1-, hiv-2- och HBV.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Emtricitabin och tenofoviralafenamid uppvisade synergistisk antiviral aktivitet i cellodling. Ingen antagonism observerades med emtricitabin eller tenofoviralafenamid vid kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Emtricitabins antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, MAGI-CCR5-cellinjen, och PBMC. Värdena för 50 % effektiv koncentration (EC₅₀) för emtricitabin låg i intervallet 0,0013-0,64 µM. Emtricitabin uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot hiv-1-subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC₅₀-värden i intervallet 0,007-0,075 µM) och uppvisade stamspecifik aktivitet mot hiv-2 (EC₅₀-värden i intervallet 0,007-1,5 µM).

Tenofoviralafenamids antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 subtyp B bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, PBMC, primära monocyt-/makrofagceller och CD4+-T-lymfocyter. EC₅₀-värdet för tenofoviralafenamid låg i intervallet 2,0-14,7 nM. Tenofoviralafenamid uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot alla hiv-1-grupper (M, N och O) inklusive subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC₅₀-värden i intervallet 0,10-12 nM) och uppvisade stamspecifik aktivitet mot hiv-2 (EC₅₀-värden i intervallet 0,91-2,63 nM).

Resistens

In vitro

Nedsatt känslighet för emtricitabin förknippas med M184V/I-mutationer i hiv-1-RT.

Hiv-1-isolat med nedsatt känslighet för tenofoviralafenamid uttrycker en K65R-mutation i hiv-1-RT och dessutom har en K70E-mutation i hiv-1-RT observerats kortvarigt.

Behandlingsnaiva patienter

I en poolad analys av tidigare obehandlade patienter som behandlades med emtricitabin och tenofoviralafenamid (10 mg) givet med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination i fas 3-studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 utfördes genotypning av plasma-hiv-1-isolat från alla patienter som uppvisat hiv-1-RNA ≥ 400 kopior/ml vid bekräftad virologisk svikt, vid vecka 144 eller vid den tidpunkt då behandlingen avbrutits i förtid. Till och med vecka 144 observerades utveckling av en eller flera primära mutationer som förknippades med emtricitabin-, tenofoviralafenamid- eller elvitegravirresistens i 12 av 22 bedömbara parade isolat (baseline och tid för svikt) från patienter som behandlats med E/C/F/TAF (12 av 866 patienter [1,4 %]) jämfört med 12 av 20 isolat från patienter med bedömbara genotypningsdata som behandlades med E/C/F/TDF (12 av 867 patienter [1,4 %]). I gruppen som fick E/C/F/TAF utvecklades mutationerna M184V/I (n = 11) och K65R/N (n = 2) i RT och T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) och N155H (n = 2) i integras. Bland de hiv-1-isolat som kom från 12 patienter med resistensutveckling i gruppen som fick E/C/F/TDF utvecklades mutationerna M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) och L210W (n = 1) i RT och E92Q/V (n = 4) och Q148R (n = 2) och N155H/S (n = 3) i integras. De flesta hiv-1-isolat från patienter i båda behandlingsgrupperna som utvecklade resistensmutationer mot elvitegravir i integras utvecklade även resistensmutationer mot emtricitabin i RT.

Hos patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-infektion

I en klinisk studie av virologiskt suppresserade hiv-patienter med samtidig kronisk hepatit B-infektion, som fick emtricitabin och tenofoviralafenamid, som gavs med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination (E/C/F/TAF) i 48 veckor (GS-US-292-1249), kvalificerade 2 patienter för resistensanalys. Hos dessa 2 patienter identifierades inga aminosyrasubstitutioner, som associerades med resistens mot någon av komponenterna i E/C/F/TAF, i hiv-1 eller HBV.

Korsresistens hos hiv-infekterade behandlingsnaiva eller virologiskt suppresserade patienter
Emtricitabinresistenta virus med M184V/I-substitutionen var korsresistenta mot lamivudin, men behöll känslighet för didanosin, stavudin, tenofovir och zidovudin.

K65R- och K70E-mutationerna leder till nedsatt känslighet för abakavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin och tenofovir, men behåller känslighet för zidovudin.

Multinukleosidresistent hiv-1 med en T69S dubbel insertionsmutation eller med ett Q151M-mutationskomplex inkluderande K65R uppvisade nedsatt känslighet för tenofoviralafenamid.

Kliniska data

Inga studier av effekt och säkerhet har utförts på behandlingsnaiva patienter med Descovy.

Klinisk effekt av Descovy fastställdes i studier utförda med emtricitabin och tenofoviralafenamid givet tillsammans med elvitegravir och kobicistat i tablett med fast doskombination E/C/F/TAF.

Hiv-infekterade behandlingsnaiva patienter

I studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 randomiserades patienter i förhållandet 1:1 till att få antingen emtricitabin 200 mg och tenofoviralafenamid 10 mg (n = 866) en gång dagligen eller emtricitabin 200 mg + tenofovirdisoproxil (som fumarat) 245 mg (n = 867) en gång dagligen båda givna tillsammans med elvitegravir 150 mg + kobicistat 150 mg som en tablett med fast doskombination. Genomsnittsåldern var 36 år (intervall: 18-76), 85 % var män, 57 % var vita, 25 % var svarta och 10 % var asiater. Nitton procent av patienterna identifierades som latinamerikaner. Genomsnittsvärde för hiv-1-RNA i plasma vid baseline var 4,5 log₁₀ kopior/ml (intervall: 1,3-7,0) och 23 % hade virusbelastning > 100 000 kopior/ml vid baseline. Genomsnittsvärde för antal CD4+-celler vid baseline var 427 celler/mm³ (intervall: 0-1 360) och 13 % hade antal CD4+-celler < 200 celler/mm³.

E/C/F/TAF uppvisade statistisk överlägsenhet vad avser resultatet hiv-1-RNA < 50 kopior/ml vid jämförelse med E/C/F/TDF vid vecka 144. Skillnaden i procent var 4,2 % (95 % CI: 0,6 % till 7,8 %). Poolade behandlingsresultat vecka 48 och 144 visas i tabell 4.

Tabell 4: Poolade virologiska resultat i studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 vecka 48 och 144^{a,b}

| | Vecka 48 | | Vecka 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 kopior/ml | 92 % | 90 % | 84 % | 80 % |
| Behandlingsskillnad | 2,0 % (95 % CI: -0,7 % till 4,7 %) | | 4,2 % (95 % CI: 0,6 % till 7,8 %) | |
| Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml^c | 4 % | 4 % | 5 % | 4 % |
| Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48 eller 144 | 4 % | 6 % | 11 % | 16 % |
| Utsättande av försökläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall ^d | 1 % | 2 % | 1 % | 3 % |
| Utsättande av försökläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml ^c | 2 % | 4 % | 9 % | 11 % |
| Avsaknad av data under fönsterperioden men på försökläkemedel | 1 % | < 1 % | 1 % | 1 % |

| | Vecka 48 | | Vecka 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) |
| Andel (%) patienter med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml per subgrupp | | | | |
| Ålder | | | | |
| < 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 %) |
| Kön | | | | |
| Man | 674/733 (92 %) | 673/740 (91 %) | 616/733 (84 %) | 603/740 (81 %) |
| Kvinna | 126/133 (95 %) | 111/127 (87 %) | 113/133 (85 %) | 91/127 (72 %) |
| Ras | | | | |
| Svart | 197/223 (88 %) | 177/213 (83 %) | 168/223 (75 %) | 152/213 (71 %) |
| Icke-svart | 603/643 (94 %) | 607/654 (93 %) | 561/643 (87 %) | 542/654 (83 %) |
| Virusbelastning vid baseline | | | | |
| ≤ 100 000 kopior/ml | 629/670 (94 %) | 610/672 (91 %) | 567/670 (85 %) | 537/672 (80 %) |
| > 100 000 kopior/ml | 171/196 (87 %) | 174/195 (89 %) | 162/196 (83 %) | 157/195 (81 %) |
| Antal CD4+-celler vid baseline | | | | |
| < 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 kopior/ml | 84,4 % | 84,0 % | 81,1 % | 75,8 % |
| Behandlingsskillnad | 0,4 % (95 % CI: -3,0 % till 3,8 %) | | 5,4 % (95 % CI: 1,5 % till 9,2 %) | |

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamid

E/C/F/TDF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat

- a Fönsterperioden vecka 48 omfattar dag 294 till och med 377; Fönsterperioden vecka 144 omfattar dag 966 till och med 1 049.
- b I båda studierna stratifierades patienterna efter hiv-1-RNA vid baseline (≤ 100 000 kopior/ml, > 100 000 kopior/ml till ≤ 400 000 kopior/ml eller > 400 000 kopior/ml), efter antal CD4+-celler (< 50 celler/μl, 50-199 celler/μl eller ≥ 200 celler/μl) och efter region (USA eller utanför USA).
- c Omfattar patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under fönsterperioden vecka 48 eller 144; patienter som avbröt tidigt på grund avsaknad eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.
- d Omfattar patienter som avbröt på grund av biverkning eller dödsfall oavsett tidpunkt från dag 1 till och med fönsterperioden om detta ledde till avsaknad av virologiska data vid behandling under den specificerade fönsterperioden.
- e Omfattar patienter som avbröt av andra skäl än en biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt, t.ex. drog tillbaka sitt samtycke, inte kom på uppföljning osv.

Den genomsnittliga ökningen från baseline av antalet CD4+-celler var 230 celler/mm³ hos patienter som fick E/C/F/TAF respektive 211 celler/mm³ hos patienter som fick E/C/F/TDF (p = 0,024) vid vecka 48 och 326 celler/mm³ hos patienter som behandlades med E/C/F/TAF och 305 celler/mm³ hos patienter som behandlades med E/C/F/TDF (p = 0,06) vid vecka 144.

Klinisk effekt av Descovy hos behandlingsnaiva patienter fastställdes också i en studie utförd med emtricitabin och tenofoviralafenamid (10 mg) givet med darunavir (800 mg) och kobicistat som en tablett med fast doskombination (D/C/F/TAF). I studie GS-US-299-0102 randomiserades patienter i förhållandet 2:1 till att få antingen en fast doskombination D/C/F/TAF en gång dagligen (n = 103) eller darunavir och kobicistat och emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat en gång dagligen (n = 50). Andelen patienter med hiv-1-RNA i plasma < 50 kopior/ml och < 20 kopior/ml, visas i tabell 5.

Tabell 5: Virologiska resultat i studie GS-US-299-0102 vecka 24 och 48^a

| | Vecka 24 | | Vecka 48 | |
|------------------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| | D/C/F/TAF (n = 103) | Darunavir, kobicistat och emtricitabin/tenofovir- disoproxilfumarat (n = 50) | D/C/F/TAF (n = 103) | Darunavir, kobicistat och emtricitabin/tenofovir- disoproxilfumarat (n = 50) |
| Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml | 75 % | 74 % | 77 % | 84 % |
| Behandlingsskillnad | 3,3 % (95 % CI: -11,4 % till 18,1 %) | | -6,2 % (95 % CI: -19,9 % till 7,4 %) | |

| | Vecka 24 | | Vecka 48 | |
|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| | D/C/F/TAF (n = 103) | Darunavir, kobicistat och emtricitabin/tenofovir- disoproxilfumarat (n = 50) | D/C/F/TAF (n = 103) | Darunavir, kobicistat och emtricitabin/tenofovir- disoproxilfumarat (n = 50) |
| Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml^b | 20 % | 24 % | 16 % | 12 % |
| Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48 | 5 % | 2 % | 8 % | 4 % |
| Utsättande av försöksläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall ^c | 1 % | 0 | 1 % | 2 % |
| Utsättande av försöksläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml ^d | 4 % | 2 % | 7 % | 2 % |
| Avsaknad av data under fönsterperioden men på försöksläkemedel | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hiv-1 RNA < 20 kopior/ml | 55 % | 62 % | 63 % | 76 % |
| Behandlingskillnad | -3,5 % (95 % CI: -19,8 % till 12,7 %) | | -10,7 % (95 % CI: -26,3 % till 4,8 %) | |

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

a Fönsterperioden vecka 48 omfattar dag 294 till och med 377.

b Omfattade patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under fönsterperioden vecka 48; patienter som avbröt tidigt på grund avsaknad eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.

c Omfattar patienter som avbröt på grund av biverkning eller dödsfall oavsett tidpunkt från dag 1 till och med fönsterperioden om detta ledde till avsaknad av virologiska data vid behandling under den specificerade fönsterperioden.

d Omfattar patienter som avbröt av andra skäl än en biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt, t.ex. drog tillbaka sitt samtycke, inte kom på uppföljning osv.

Hiv-1-infekterade virologiskt supprimerade patienter

I studie GS-US-311-1089 utvärderades effekt och säkerhet vid byte från emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat till Descovy med fortsatt behandling med det tredje antivirala preparatet i en randomiserad, dubbelblind studie av virologiskt supprimerade hiv-1-infekterade vuxna (n = 663). Patienter med stabil virussuppression (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) under minst 6 månader och utan dokumenterad läkemedelsresistens mot emtricitabin eller tenofoviralafenamid kunde inkluderas. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att antingen byta till Descovy eller stå kvar på oförändrad emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumaratinnehållande behandling (n = 330). Patienterna stratifierades utifrån klassen för det tredje preparatet i den tidigare behandlingen. Vid baseline fick 46 % av patienterna emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat i kombination med en boostrad PI och 54 % av patienterna emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat i kombination med ett oboostrat tredje preparat.

Behandlingsresultaten i studie GS-US-311-1089 till och med vecka 48 och 96 redovisas i tabell 6.

Tabell 6: Virologiska resultat i studie GS-US-311-1089 veckorna 48^a och 96^b

| | Vecka 48 | | Vecka 96 | |
|---|------------------------------------|---|-------------------------------------|---|
| | Behandling med Descovy (n = 333) | Behandling med emtricitabin/tenofovir-disoproxilfumarat (n = 330) | Behandling med Descovy (n = 333) | Behandling med emtricitabin/tenofovir-disoproxilfumarat (n = 330) |
| Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml | 94 % | 93 % | 89 % | 89 % |
| Behandlingsskillnad | 1,3 % (95 % CI: -2,5 % till 5,1 %) | | -0,5 % (95 % CI: -5,3 % till 4,4 %) | |
| Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml^c | < 1 % | 2 % | 2 % | 1 % |
| Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48 eller 96 | 5 % | 5 % | 9 % | 10 % |
| Utsättande av försöksläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall ^d | 2 % | 1 % | 2 % | 2 % |
| Utsättande av försöksläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml ^e | 3 % | 5 % | 7 % | 9 % |
| Avsaknad av data under fönsterperioden men på försöksläkemedel | < 1 % | 0 | 0 | < 1 % |
| Andel (%) av patienterna med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml per behandling vid baseline | | | | |
| Boostrade PI | 142/155 (92 %) | 140/151 (93 %) | 133/155 (86 %) | 133/151 (88 %) |
| Annat tredje preparat | 172/178 (97 %) | 167/179 (93 %) | 162/178 (91 %) | 161/179 (90 %) |

PI = proteashämmare

- a Fönsterperioden vecka 48 omfattar dag 294 till och med 377.
 b Fönsterperioden vecka 96 omfattar dag 630 till och med 713.
 c Omfattade patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under fönsterperioden vecka 48 eller vecka 96; patienter som avbröt tidigt på grund avsaknad eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.
 d Omfattar patienter som avbröt på grund av biverkning eller dödsfall oavsett tidpunkt från dag 1 till och med fönsterperioden om detta ledde till avsaknad av virologiska data vid behandling under den specificerade fönsterperioden.
 e Omfattar patienter som avbröt av andra skäl än en biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt, t.ex. drog tillbaka sitt samtycke, inte kom på uppföljning osv.

I studie GS-US-311-1717 randomiserades patienter som var virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) på sin abakavir/lamivudinnehållande behandling under minst 6 månader i förhållandet 1:1 till att antingen byta till Descovy (n = 280) med bibehållet tredje läkemedel vid baslinjen eller stå kvar på sin abakavir/lamivudin baslinjebehandling (n = 276).

Patienterna stratifierades efter det tredje läkemedlets klass i deras tidigare behandling. Vid baslinjen fick 30 % av patienterna abakavir/lamivudin i kombination med en boostrad proteashämmare och 70 % av patienterna fick abakavir/lamivudin i kombination med ett obostrat tredje läkemedel. Virologisk framgångsfrekvens vid vecka 48 var: Descovynnehållande behandling: 89,7 % (227 av 253 patienter); abakavir/lamivudinnehållande behandling: 92,7 % (230 av 248 patienter). Vid vecka 48 var byte till Descovybehandling non-inferior jämfört med att kvarstå på abakavir/lamivudin baslinjebehandling för bibehållen nivå av hiv-1-RNA på < 50 kopior/ml.

Hiv-1-infekterade patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion

I studie GS-US-292-0112 utvärderades effekt och säkerhet för emtricitabin och tenofoviralfenamid i en öppen klinisk studie i vilken 242 hiv-1-infekterade patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min) bytte till emtricitabin och tenofoviralfenamid (10 mg) givet med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Patienterna var virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) i minst 6 månader före bytet.

Genomsnittsåldern var 58 år (intervall: 24-82), och 63 patienter (26 %) var ≥ 65 år. Sjuttionio procent var män, 63 % var vita, 18 % var svarta och 14 % var asiater. Tretton procent av patienterna identifierades som latinamerikaner. Vid baseline var medianvärdet för eGFR 56 ml/min och 33 % hade eGFR mellan 30 och 49 ml/min. Genomsnittsvärde för antal CD4+-celler vid baseline var 664 cells/mm³ (intervall: 126-1 813).

Vid vecka 144 bibehöll 83,1 % (197/237 patienter) hiv-1-RNA < 50 kopior/ml efter byte till emtricitabin och tenofoviralfenamid givet med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination.

I studie GS-US-292-1825 utvärderades effekten och säkerheten hos emtricitabin och tenofoviralfenamid som gavs med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination, i en enarmad, öppen klinisk studie, där 55 hiv-1-infekterade vuxna med terminal njursvikt (eGFR_{CG} <15 ml/min), som stod på kronisk hemodialys i minst 6 månader innan de bytte till emtricitabin och tenofoviralfenamid som gavs med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Patienterna var virologiskt suppresserade (hiv-1 RNA <50 kopior/mL) under minst 6 månader innan de bytte.

Genomsnittsåldern var 48 år (intervall 23-64). Sjuttiosex procent var män, 82 % var svarta och 18 % var vita. Femton procent av patienterna identifierades som latinamerikaner. Det genomsnittliga CD4+ cellvärdet vid baslinjen var 545 celler/mm³ (intervall 205-1473). Vid vecka 48 bibehöll 81,8 % (45/55 patienter) hiv-1 RNA <50 kopior/ml, efter att de bytt till emtricitabin och tenofoviralfenamid som gavs med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Inga kliniskt signifikanta förändringar av lipider i laborietester vid fasta förekom hos patienter som bytt.

Patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-infektion

I den öppna studien GS-US-292-1249, utvärderades effekt och säkerhet av emtricitabin och tenofoviralfenamid, som gavs med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination (E/C/F/TAF), hos vuxna patienter med samtidig infektion med hiv-1 och kronisk hepatit B. Sextionio av de 72 patienterna stod på tidigare antiretroviral behandling med TDF. I början av behandlingen med E/C/F/TAF hade de 72 patienterna varit hiv-supprimerade (hiv-1 RNA < 50 kopior/ml) i minst 6 månader, med eller utan suppression av HBV DNA, och hade kompenserad leverfunktion. Medelåldern var 50 år (intervall 28-67), 92 % av patienterna var män, 69 % var vita, 18 % var svarta och 10 % var asiater. Det genomsnittliga CD4 + cellantalet vid baslinjen var 636 celler/mm³ (intervall 263-1498). Åttiosex procent av patienterna (62/72) var HBV-supprimerade (HBV DNA < 29 IU/ml) och 42 % (30/72) var HBeAg-positiva vid baslinjen.

Av de patienter som var HBeAg-positiva vid baslinjen, uppnådde 1/30 (3,3 %) serokonversion till anti-HBe vid vecka 48. Av de patienter som var HBsAg-positiva vid baslinjen, uppnådde 3/70 (4,3 %) serokonversion till anti-HBs vid vecka 48.

Vid vecka 48, bibehöll 92 % av patienterna (66/72) hiv-1 RNA < 50 kopior/ml, efter de bytt till emtricitabin och tenofoviralfenamid, administrerade med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen av CD4 + cellantalet vid vecka 48 var -2 celler/mm³. Nittiotvå procent (66/72 patienter) hade HBV DNA < 29 IU/ml, med användning av saknad = misslyckad analys vid vecka 48. Av de 62 patienter som var HBV-supprimerade vid baslinjen, förblev 59 suppresserade och 3 saknade data. Av de 10 patienter som inte var HBV-supprimerade vid baslinjen (HBV DNA \geq 29 IU/ml), förblev 7 suppresserade och 2 förblev detekterbara och 1 saknade data.

Det finns begränsade kliniska data om användning av E/C/F/TAF hos behandlingsnaiva patienter med samtidig hiv/HBV-infektion.

Förändringar av mätningar av bentätthet

I studier på behandlingsnaiva patienter var emtricitabin+tenofoviralfenamid givet med elvitegravir+kobicistat som en tablett med fast doskombination associerat med mindre reduktioner av

bentäthet (BMD) jämfört med E/C/F/TDF under 144 veckors behandling, mätt med dubbelenergi-röntgenabsorptiometri (DXA) av höft (medelförändring: -0,8 % jämfört med -3,4 %, $p < 0,001$) och ländrygg (medelförändring: -0,9 % jämfört med -3,0 %, $p < 0,001$). I en separat studie var även emtricitabin och tenofoviralfenamid givet med darunavir och kobicistat som en tablett med fast doskombination associerat med mindre reduktioner av BMD (mätt med DXA av höft och ländrygg) under 48 veckors behandling jämfört med darunavir, kobicistat, emtricitabin och tenofoviridisoproxilfumarat.

I en studie med virologiskt suppresserade vuxna patienter noterades förbättringar av BMD till och med vecka 96 efter byte till Descovy från en TDF-innehållande regim, jämfört med minimala förändringar vid bibehållen TDF-innehållande regim mätt med DXA av höft (medelförändring från baslinjen på 1,9 % jämfört med -0,3 %, $p < 0,001$) och ländrygg (medelförändring från baslinjen på 2,2 % jämfört med -0,2 %, $p < 0,001$).

I en studie på virologiskt suppresserade vuxna patienter förändrades inte BMD signifikant till och med vecka 48 efter byte till Descovy från en abakavir/lamivudinnehållande behandling jämfört med bibehållen abakavir/lamivudinnehållande behandling mätt med DXA av höft (genomsnittlig förändring från baslinjen 0,3 % jämfört med 0,2 %, $p = 0,55$) och ländrygg (medelförändring från baslinjen 0,1 % jämfört med $< 0,1$ %, $p = 0,78$).

Förändringar av mätningar av njurfunktion

I studier på behandlingsnaiva patienter var emtricitabin+tenofoviralfenamid givet med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination under 144 veckor associerat med en mindre påverkan på njursäkerhetsparametrar (mätt efter 144 veckors behandling med eGFR_{CG} och förhållandet mellan protein och kreatinin i urin och efter 96 veckors behandling med förhållandet mellan albumin och kreatinin i urin) jämfört med E/C/F/TDF. Under 144 veckors behandling var det ingen patient som avbröt E/C/F/TAF på grund av en behandlingsframkallad njurbiverkning jämfört med 12 patienter som avbröt E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

I en separat studie på behandlingsnaiva patienter var emtricitabin och tenofoviralfenamid givet med darunavir och kobicistat som en tablett med fast doskombination associerat med en mindre inverkan på njursäkerhetsparametrar under 48 veckors behandling jämfört med darunavir och kobicistat givet med emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (se även avsnitt 4.4).

I en studie på virologiskt suppresserade vuxna patienter var värdena för tubulär proteinuri liknande hos patienter som bytte till en behandling innehållande Descovy jämfört med patienter som stod kvar på en abakavir/lamivudinnehållande baslinjebehandling. Vid vecka 48 var den genomsnittliga procentuella förändringen i förhållandet urinretinolbindande protein till kreatinin 4 % i Descovy-gruppen och 16 % för dem som stod kvar på en abakavir/lamivudinnehållande behandling, och förhållandet urinbeta-2-mikroglobulin till kreatinin var 4 % jämfört med 5 %.

Pediatrisk population

I studie GS-US-292-0106 utvärderades effekt, säkerhet och farmakokinetik för emtricitabin och tenofoviralfenamid i en öppen studie i vilken 50 behandlingsnaiva ungdomar infekterade med hiv-1 fick emtricitabin och tenofoviralfenamid (10 mg) givet med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination. Patienterna hade en genomsnittsålder på 15 år (intervall: 12-17) och 56 % var kvinnor, 12 % var asiater och 88 % var svarta. Vid baseline var medianvärdet för plasma-hiv-1-RNA 4,7 log₁₀ kopior/ml, medianvärdet för antal CD4+-celler var 456 celler/mm³ (intervall: 95-1 110) och medianvärdet för CD4+% var 23 % (intervall: 7-45 %). Totalt hade 22 % plasma-hiv-1-RNA $> 100\,000$ kopior/ml vid baseline. Vecka 48 uppnådde 92 % (46/50) hiv-1-RNA < 50 kopior/ml, likartad den svarsfrekvens som setts i studier av behandlingsnaiva vuxna infekterade med hiv-1. Den genomsnittliga ökningen från baseline av antal CD4+-celler vid vecka 48 var 224 celler/mm³. Ingen nyuppkommen resistens mot E/C/F/TAF påvisades till och med vecka 48.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Descovy för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hiv-1-infektion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Emtricitabin absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering med maximala plasmakoncentrationer 1 till 2 timmar efter dosering. Efter flera oralt administrerade doser av emtricitabin till 20 hiv-1-infekterade försökspersoner var plasmakoncentrationerna av emtricitabin (C_{max}) vid steady-state $1,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g/ml}$ (genomsnitt \pm SD) och arean under plasmakoncentration-tidskurvan över ett 24 timmars doseringsintervall (AUC) var $10,0 \pm 3,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Genomsnittligt dalvärde för plasmakoncentrationen vid steady-state 24 timmar efter dosering var lika med eller högre än IC90-värdet för aktivitet mot hiv-1 *in vitro*.

Den systemiska exponeringen av emtricitabin påverkades inte när emtricitabin administrerades med föda.

Efter administrering av föda till friska försökspersoner observerades maximala plasmakoncentrationer cirka 1 timme efter dosering för tenofoviralfenamid administrerat som F/TAF (25 mg) eller E/C/F/TAF (10 mg). Efter måltid var genomsnittligt C_{max} och AUC_{sista} (genomsnitt \pm SD) efter administrering av en enkeldos 25 mg tenofoviralfenamid i Descovy $0,21 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ respektive $0,25 \pm 0,11$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Genomsnittligt C_{max} och AUC_{sista} efter en enkeldos 10 mg tenofoviralfenamid administrerat i E/C/F/TAF var $0,21 \pm 0,10$ $\mu\text{g/ml}$ respektive $0,25 \pm 0,08$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

I förhållande till fasta resulterade administrering av tenofoviralfenamid med en fettrik måltid (~800 kcal, 50 % fett) i en sänkning av C_{max} för tenofoviralfenamid (15-37 %) och en ökning av AUC_{sista} (17-77 %).

Distribution

Bindningen av emtricitabin till humana plasmaproteiner *in vitro* var < 4 % och oberoende av koncentrationen i området 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$. Vid maximala plasmakoncentrationer var genomsnittlig plasma: blod-kvot för läkemedelskoncentrationen cirka 1,0 och genomsnittlig sperma: plasma-kvot för läkemedelskoncentrationen var cirka 4,0.

Bindningen av tenofovir till humana plasmaproteiner *in vitro* är $< 0,7$ % och är oberoende av koncentrationen i området 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. Bindningen av tenofovir till humana plasmaproteiner *ex vivo* i prover tagna under kliniska studier var cirka 80 %.

Metabolism

In vitro-studier indikerar att emtricitabin inte är en hämmare av humana CYP-enzymmer. Efter administrering av [^{14}C]-emtricitabin återfanns hela dosen av emtricitabindosen i urin (cirka 86 %) och faeces (cirka 14 %). 13 % av dosen återfanns i urinen som tre förmodade metaboliter. Metabolismen av emtricitabin inkluderar oxidation av tioldelen för att bilda 3'-sulfoxiddiastereomerer (cirka 9 % av dosen) och konjugation med glukuronsyra för att bilda 2'-O-glukuronid (cirka 4 % av dosen). Inga andra metaboliter kunde identifieras.

Metabolism är en huvudsaklig elimineringsväg för tenofoviralfenamid hos människan och står för > 80 % av en oral dos. *In vitro*-studier har visat att tenofoviralfenamid metaboliseras till tenofovir (huvudmetabolit) av katepsin A i PBMC (inklusive lymfocyter och övriga hiv-målceller) och makrofager, och av karboxylesteras-1 i hepatocyter. *In vivo* hydrolyseras tenofoviralfenamid inom celler till att bilda tenofovir (huvudmetabolit), som fosforyleras till den aktiva metaboliten tenofovirdifosfat. I kliniska studier på människa gav en oral dos på 10 mg tenofoviralfenamid (givet med emtricitabin och elvitegravir och kobicistat) i tenofovirdifosfatkoncentrationer > 4 -faldigt högre i

PBMC och > 90 % lägre koncentrationer av tenofovir i plasma jämfört med en oral dos på 245 mg tenofoviridisoproxil (som fumarat) (givet med emtricitabin och elvitegravir och kobicistat).

In vitro metaboliseras inte tenofoviralafenamid av CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralafenamid metaboliseras minimalt av CYP3A4. Vid samtidig administrering med den måttliga CYP3A-induceraren efavirenz påverkades inte exponeringen av tenofoviralafenamid signifikant. Efter administrering av tenofoviralafenamid visade [¹⁴C]-radioaktiviteten i plasma en tidsberoende profil med tenofoviralafenamid som den rikligast förekommande substansen under de första timmarna och urinsyra under återstående tid.

Eliminering

Emtricitabin utsöndras huvudsakligen via njurarna och den givna dosen återfinns fullständigt i urin (cirka 86 %) och faeces (cirka 14 %). Tretton procent av emtricitabindosen återfanns i urinen som tre metaboliter. Systemiskt clearance av emtricitabin var i medeltal 307 ml/min. Efter oral administrering är halveringstiden för elimineringen av emtricitabin cirka 10 timmar.

Renal utsöndring av oförändrat tenofoviralafenamid är en mindre väg och < 1 % av dosen elimineras via urinen. Tenofoviralafenamid elimineras huvudsakligen efter metabolism till tenofovir. Tenofoviralafenamid och tenofovir har ett medianvärde för halveringstid i plasma på 0,51 respektive 32,37 timmar. Tenofovir elimineras renalt både genom glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion.

Farmakokinetik i speciella populationer

Ålder, kön och etnicitet

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken på grund av ålder, kön eller etnicitet har identifierats för emtricitabin eller tenofoviralafenamid.

Pediatrik population

Exponeringar av emtricitabin och tenofoviralafenamid (givet med elvitegravir och kobicistat) som uppnåddes hos 24 pediatrika patienter i åldern 12 till < 18 år som fick emtricitabin och tenofoviralafenamid givet med elvitegravir och kobicistat i studie GS-US-292-0106 var likartade de exponeringar som uppnåddes hos behandlingsnaiva vuxna (tabell 7).

Tabell 7: Farmakokinetik för emtricitabin och tenofoviralafenamid hos antiretroviralt naiva ungdomar och vuxna

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

E/C/F/TAF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamidfumarat

FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralafenamidfumarat; TFV = tenofovir

N/A = ej relevant

Data presenteras som genomsnitt (%CV).

a n = 24 ungdomar (GS-US-292-0106); n = 19 vuxna (GS-US-292-0102)

b n = 23 ungdomar (GS-US-292-0106, populationsfarmakokinetisk analys)

c n = 539 (TAF) eller 841 (TFV) vuxna (GS-US-292-0111 och GS-US-292-0104, populationsfarmakokinetisk analys)

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt relevanta skillnader i tenofoviralafenamids eller tenofovirs farmakokinetik observerades mellan friska frivilliga och patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl \geq 15 ml/min och < 30 ml/min) i en fas 1-studie av tenofoviralafenamid. I en separat fas 1-studie av enbart emtricitabin

var genomsnittlig systemisk emtricitabinexponering högre hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) än hos patienter med normal njurfunktion (11,8 µg•h/ml). Säkerheten hos emtricitabin och tenofoviralfenamid har inte fastställts hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl ≥15 ml/min och <30 ml/min).

Exponeringar av emtricitabin och tenofovir hos 12 patienter med terminal njursvikt (beräknad CrCl <15 mL/min), som står på kronisk hemodialys och som fick emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination (E/C/F/TAF) i studie GS-US-292-1825, var betydligt högre än hos patienter med normal njurfunktion. Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken hos tenofoviralfenamid observerades hos patienter med terminal njursvikt, som står på kronisk hemodialys, jämfört med personer med normal njurfunktion. Inga nya säkerhetsrisker identifierades hos patienter med terminal njursvikt, som står på kronisk hemodialys med emtricitabin och tenofoviralfenamid i kombination med elvitegravir och kobicistat som en tablett med fast doskombination (se avsnitt 4.8).

Det finns inga farmakokinetiska data för emtricitabin eller tenofoviralfenamid hos patienter med terminal njursvikt (beräknad CrCl <15 ml/min), som inte står på kronisk hemodialys. Säkerheten hos emtricitabin och tenofoviralfenamid har inte fastställts hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Emtricitabins farmakokinetik har inte studerats hos försökspersoner med nedsatt leverfunktion. Emtricitabin metaboliseras dock inte till betydande del via leverenzymmer, så effekten av nedsatt leverfunktion bör vara begränsad.

Kliniskt relevanta förändringar av farmakokinetiken för tenofoviralfenamid eller dess metabolit tenofovir har inte observerats hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion är de totala plasmakoncentrationerna av tenofoviralfenamid och tenofovir lägre än plasmakoncentrationerna som observerats hos patienter med normal leverfunktion. När de korrigerats för proteinbindning, är obundna (fria) plasmakoncentrationer av tenofoviralfenamid vid gravt nedsatt leverfunktion och normal leverfunktion liknande.

Samtidig infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus

Emtricitabins och tenofoviralfenamids farmakokinetik har inte helt utvärderats hos patienter med samtidig infektion med HBV och/eller HCV.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier av emtricitabin avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Emtricitabin har visat en låg karcinogen potential hos mus och råtta.

Gängse studier av tenofoviralfenamid på råtta och hund visade att de primära målorganen för toxicitet är skelett och njurar. Toxisk påverkan på skelettet observerades som minskad BMD [*Bone Mineral Density*] hos råtta och hund vid tenofovirexponeringar minst fyra gånger högre än de som förväntas efter administrering av Descovy. En minimal infiltration av histiocyter förelåg i ögat hos hund vid exponeringar av tenofoviralfenamid och tenofovir som var cirka 4 respektive 17 gånger högre än de som förväntas efter administrering av Descovy.

Tenofoviralfenamid var inte mutagent eller klastogent i vanliga genotoxicitetsanalyser.

Eftersom tenofovirexponeringen hos råtta och mus är lägre efter administrering av tenofoviralfenamid jämfört med tenofovirdisoproxilfumarat utfördes karcinogenicitetsstudier och en peri-postnatal studie på råtta endast med tenofovirdisoproxilfumarat. Gängse studier av karcinogenicitet och reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor och kaniner visade inga effekter på parnings-, fertilitets-, dräktighets- eller fosterparametrar. Tenofovirdisoproxilfumarat reducerade emellertid viabilitet och vikt hos avkomma i peri-postnatala toxicitetsstudier vid maternellt toxiska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid
Makrogol 3350
Talk
Indigokarmin (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av polyeten med hög densitet (HDPE) och barnskyddande lock med kontinuerlig gängning av polypropen, invändigt belagd med en induktionsaktiverad aluminiumfolie innehållande 30 filmdragerade tabletter. Varje burk innehåller torkmedel (kiselgel) och en vaddspiral av polyester.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 burk med 30 filmdragerade tabletter och ytterkartonger som innehåller 60 (2 burkar med 30) och 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1099/003

EU/1/16/1099/004

EU/1/16/1099/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 april 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 11 februari 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

MÄRKNING PÅ KARTONG OCH BURK

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Descovy 200 mg/10 mg filmdragerade tabletter
emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat motsvarande 10 mg tenofoviralfenamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

60 (2 burkar med 30) filmdragerade tabletter

90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. **Tillslut burken väl.**

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Descovy 200 mg/10 mg [Bara på yttre förpackningen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

MÄRKNING PÅ KARTONG OCH BURK

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Descovy 200 mg/25 mg filmdragerade tabletter
emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat motsvarande 25 mg tenofoviralfenamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

60 (2 burkar med 30) filmdragerade tabletter

90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. **Tillslut burken väl.**

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Descovy 200 mg/25 mg [Bara på yttre förpackningen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Descovy 200 mg/10 mg filmdragerade tabletter emtricitabin/tenofoviralfenamid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Descovy är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Descovy
3. Hur du tar Descovy
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Descovy ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Descovy är och vad det används för

Descovy innehåller två aktiva substanser:

- **emtricitabin**, ett antiretroviralt läkemedel av en typ som kallas omvänt transkriptashämmare av nukleosidtyp (NRTI)
- **tenofoviralfenamid**, ett antiretroviralt läkemedel av en typ som kallas omvänt transkriptashämmare av nukleotidtyp (NtRTI).

Descovy blockerar aktiviteten av omvänt transkriptas, ett enzym som är nödvändigt för att viruset ska kunna föröka sig. Därför minskar Descovy mängden hiv i kroppen.

Descovy är avsett att användas i kombination med andra läkemedel för **behandling av humant immunbristvirus (hiv-1)-infektion** hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre som väger minst 35 kg.

2. Vad du behöver veta innan du tar Descovy

Ta inte Descovy

- **Om du är allergisk mot emtricitabin, tenofoviralfenamid**, eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 i bipacksedeln).

Varningar och försiktighet

Din behandling med Descovy måste hela tiden följas upp av läkare.

Detta läkemedel botar inte hiv-infektion. Medan du tar Descovy kan du fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion.

Tala med läkare innan du tar Descovy:

- **om du har leverproblem eller har haft leversjukdom, inklusive hepatit.** Patienter med leversjukdom, inklusive kronisk hepatit B eller C, som behandlas med antiretrovirala medel löper ökad risk för svåra och eventuellt dödliga leverkomplikationer. Om du har hepatit B, kommer din läkare att omsorgsfullt välja den bästa behandlingen för dig.

om du har hepatit B-infektion, kan leverbesvären förvärras efter det att du slutar ta Descovy. Sluta inte att ta Descovy utan att tala med din läkare (se avsnitt 3, *Sluta inte att ta Descovy*).
- Läkaren kanske väljer att inte förskriva Descovy till dig om ditt virus har en viss resistensmutation, eftersom Descovy då kanske inte minskar mängden hiv i din kropp lika effektivt.
- **Om du har haft njursjukdom eller om tester har visat att du har problem med njurarna.** Läkaren kan beställa blodprov för att kontrollera hur dina njurar fungerar vid start och under behandling med Descovy.

När du tar Descovy

När du har börjat ta Descovy ska du vara observant på:

- **Tecken på inflammation eller infektion**
- **Ledvärk, stelhet eller problem med skelettet**

→ **Kontakta omedelbart din läkare om du får något av dessa symtom.** Se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*, för mer information.

Även om njurproblem inte har observerats med Descovy, kan det hända att du upplever njurproblem vid långvarig behandling med Descovy (se *Varningar och försiktighet*).

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn i åldern 11 år och yngre, eller som väger mindre än 35 kg. Användning av Descovy hos barn i åldern 11 år och yngre har inte studerats.

Andra läkemedel och Descovy

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Descovy kan påverka eller påverkas av andra läkemedel. Detta kan leda till att mängden Descovy eller andra läkemedel i blodet förändras. Läkemedlen kanske då inte verkar på rätt sätt eller så kan eventuella biverkningar förvärras. I vissa fall kan läkaren behöva ändra dosen eller kontrollera mängden läkemedel i blodet.

Läkemedel som används för att behandla hepatit B-infektion:

Du ska inte ta Descovy med läkemedel som innehåller:

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

→ **Kontakta din läkare** om du tar något av dessa läkemedel.

Andra typer av läkemedel:

Tala med din läkare om du tar:

- **antibiotika**, används för behandling av bakterieinfektioner inklusive tuberkulos, som innehåller:
 - rifabutin, rifampicin och rifapentin
- **antivirala läkemedel, används för behandling av hiv:**
 - emtricitabin och tipranavir
- **antiepileptika**, används för behandling av epilepsi, t.ex.:
 - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital och fenytoin
- **(Traditionellt) växtbaserade läkemedel**, används för behandling av lätt nedstämdhet och oro, som innehåller:
 - johannesört (*Hypericum perforatum*)

→ Tala om för din läkare om du tar något av dessa eller andra läkemedel. Du ska inte avbryta behandlingen utan att tala med din läkare.

Graviditet och amning

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.
- Tala genast om för läkare om du blir gravid och fråga om möjliga fördelar eller risker med din antiretrovirala behandling för dig och ditt barn.

Om du har tagit Descovy under din graviditet, kan läkaren begära att barnet regelbundet lämnar blodprover och genomgår andra undersökningar för kontroll av barnets utveckling. För barn vars mamma tagit NRTIer under graviditeten är fördelen med skyddet mot hiv större än risken för biverkningar.

Amma inte under behandling med Descovy. Detta på grund av att en av de aktiva substanserna i detta läkemedel passerar över i bröstmjölken.

Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.

Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du **diskutera detta med din läkare så snart som möjligt.**

Körförmåga och användning av maskiner

Descovy kan orsaka yrsel. Framför inte fordon och använd inte verktyg eller maskiner om du känner att du blir yr när du tar Descovy.

Descovy innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Descovy

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är:

Vuxna: en tablett om dagen med eller utan föda

Ungdomar i åldern 12 år och äldre, som väger minst 35 kg: en tablett om dagen med eller utan föda

Det rekommenderas att tablettens inte tuggas eller krossas på grund av den bittra smaken.

Om du har svårt att svälja tablettens hel kan du dela den på hälften. Ta båda tablettalvorna efter varandra så att du får hela dosen. Spara inte den delade tablettens.

Ta alltid den dos som läkaren har ordinerat för att säkerställa att läkemedlet är effektivt och för att minska risken för att utveckla resistens mot behandlingen. Ändra inte dosen såvida inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du går i dialys ska du ta din dagliga dos av Descovy efter att dialysen slutförts.

Om du har tagit för stor mängd av Descovy

Om du tar mer än den ordinerade dosen av Descovy kan du löpa större risk att drabbas av biverkningar av detta läkemedel (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*).

Kontakta omedelbart din läkare eller närmaste akutmottagning för att få råd. Spara burken så att du kan visa vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Descovy

Det är viktigt att du inte missar någon dos av Descovy.

Om du missar en dos:

- **Om du märker det inom 18 timmar** efter den tidpunkt då du brukar ta Descovy, måste du ta tablettens så snart som möjligt. Ta sedan nästa dos som vanligt.
- **Om du märker det 18 timmar eller mer** efter den tidpunkt då du brukar ta Descovy, ta inte den missade dosen. Vänta och ta nästa dos vid dess ordinarie tidpunkt.

Om du kräks inom mindre än 1 timme efter en dos Descovy, ta en ny tablett.

Sluta inte att ta Descovy

Sluta inte ta Descovy utan att prata med din läkare. Om du slutar ta Descovy kan det allvarligt påverka hur bra framtida behandling fungerar. Om du av något skäl slutar med Descovy, prata med din läkare innan du börjar ta Descovy-tabletter igen.

När ditt förråd av Descovy börjar ta slut, skaffa mer från läkaren eller apotekspersonalen. Detta är mycket viktigt eftersom mängden av virus kan börja öka även om du bara slutar med läkemedlet i några dagar. Sjukdomen kan sedan bli svårare att behandla.

Om du har både hiv-infektion och hepatit B, är det mycket viktigt att du inte avslutar Descovy-behandlingen utan att först prata med din läkare. Du kan behöva lämna blodprover i flera månader efter avslutad behandling. Hos vissa patienter med framskriden leversjukdom eller cirros kan hepatiten försämrats om behandlingen avslutas, vilket kan vara livshotande.

→ **Informera din läkare omedelbart** om varje nytt och oväntat symtom som uppträder efter avslutad behandling, särskilt symtom som du vanligtvis förknippar med din hepatit B-infektion.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella allvarliga biverkningar: Kontakta omedelbart läkare

- **Tecken på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) som tidigare har haft opportunistiska infektioner (infektioner som uppträder hos människor med försvagat immunsystem), kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner uppträda inom kort efter det att antiretroviral behandling har påbörjats. Man tror att dessa symtom beror på att kroppens immunsystem har stärkts så att kroppen kan bekämpa infektioner som kan ha funnits utan att ge några tydliga symtom.
 - **Autoimmuna sjukdomar,** (immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad), kan också uppkomma efter att du börjat ta läkemedel mot hiv-infektion. Autoimmuna sjukdomar kan uppkomma många månader efter att behandlingen påbörjats. Var observant på symtom på infektion eller andra symtom som:
 - muskelsvaghet
 - svaghet som börjar i händer och fötter och förflyttar sig mot bålen
 - hjärtklappningar, skakningar eller hyperaktivitet.
- Om du märker de biverkningar som beskrivs ovan, informera din läkare omedelbart.

Mycket vanliga biverkningar

(kan uppträda hos fler än 1 av 10 personer)

- illamående

Vanliga biverkningar

(kan uppträda hos upp till 1 av 10 personer)

- onormala drömmar
- huvudvärk
- yrsel
- diarré
- kräkningar
- buksmärta
- gasbildning (*flatulens*)
- utslag
- trötthet

Mindre vanliga biverkningar

(kan uppträda hos upp till 1 av 100 personer)

- lågt antal röda blodkroppar (*anemi*)
- matsmältningsbesvär vilket resulterar i obehag efter måltider (*dyspepsi*)
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals (*angioödem*)
- klåda (*pruritus*)
- nässelfeber (*urtikaria*)
- ledvärk (*artralgi*)

→ Om några biverkningar blir värre, tala med din läkare.

Andra effekter som kan ses vid hiv-behandling

Frekvensen av följande biverkningar är inte känd (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

- **Problem med skelettet.** Vissa patienter som tar antiretrovirala kombinationsläkemedel som Descovy kan utveckla en skelettsjukdom som heter *osteonekros* (benvävnad dör på grund av förlorad blodtillförsel till skelettet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla denna sjukdom är långvarig användning av den här typen av läkemedel, behandling med kortikosterioder, alkoholkonsumtion, ett mycket svagt immunsystem och övervikt. Tecken på osteonekros är:
 - ledstelhet
 - ledvärk och smärta (särskilt i höfter, knän och axlar)

- rörelsesvårigheter

→ **Informera din läkare om du märker något av dessa symtom.**

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Descovy ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är emtricitabin och tenofoviralafenamid. En Descovy filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin och tenofoviralafenamidfumarat motsvarande 10 mg tenofoviralafenamid.

Övriga innehållsämnen är

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat.

Filmdragering:

Polyvinylalkohol, titandioxid, makrogol 3350, talk, svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Descovy filmdragerade tabletter är grå, rektangulära tabletter. Präglade på ena sidan med ”GSI” och på andra sidan med siffran ”210”.

Descovy tillhandahålls i burkar som innehåller 30 tabletter (med torkmedel i form av kiselgel som måste förvaras i burken för att skydda tabletterna mot fukt). Torkmedlet (kiselgel) finns i en separat dospåse eller behållare och ska inte sväljas.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 burk med 30 filmdragerade tabletter och ytterkartonger som innehåller 60 (2 burkar med 30) och 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Descovy 200 mg/25 mg filmdragerade tabletter emtricitabin/tenofoviralfenamid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Descovy är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Descovy
3. Hur du tar Descovy
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Descovy ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Descovy är och vad det används för

Descovy innehåller två aktiva substanser:

- **emtricitabin**, ett antiretroviralt läkemedel av en typ som kallas omvänt transkriptashämmare av nukleosidtyp (NRTI)
- **tenofoviralfenamid**, ett antiretroviralt läkemedel av en typ som kallas omvänt transkriptashämmare av nukleotidtyp (NtRTI).

Descovy blockerar aktiviteten av omvänt transkriptas, ett enzym som är nödvändigt för att viruset ska kunna föröka sig. Därför minskar Descovy mängden hiv i kroppen.

Descovy är avsett att användas i kombination med andra läkemedel för **behandling av humant immunbristvirus (hiv-1)-infektion** hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre som väger minst 35 kg.

2. Vad du behöver veta innan du tar Descovy

Ta inte Descovy

- **Om du är allergisk mot emtricitabin, tenofoviralfenamid**, eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 i bipacksedeln).

Varningar och försiktighet

Din behandling med Descovy måste hela tiden följas upp av läkare.

Detta läkemedel botar inte hiv-infektion. Medan du tar Descovy kan du fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion.

Tala med läkare innan du tar Descovy:

- **om du har leverproblem eller har haft leversjukdom, inklusive hepatit.** Patienter med leversjukdom, inklusive kronisk hepatit B eller C, som behandlas med antiretrovirala medel löper ökad risk för svåra och eventuellt dödliga leverkomplikationer. Om du har hepatit B, kommer din läkare att omsorgsfullt välja den bästa behandlingen för dig.

om du har hepatit B-infektion, kan leverbesvären förvärras efter det att du slutar ta Descovy. Sluta inte att ta Descovy utan att tala med din läkare (se avsnitt 3, *Sluta inte att ta Descovy*).
- Läkaren kanske väljer att inte förskriva Descovy till dig om ditt virus har en viss resistensmutation, eftersom Descovy då kanske inte minskar mängden hiv i din kropp lika effektivt.
- **om du har haft njursjukdom eller om tester har visat att du har problem med njurarna.** Läkaren kan beställa blodprov för att kontrollera hur dina njurar fungerar vid start och under behandling med Descovy.

När du tar Descovy

När du har börjat ta Descovy ska du vara observant på:

- **Tecken på inflammation eller infektion**
- **Ledvärk, stelhet eller problem med skelettet**

→ **Kontakta omedelbart din läkare om du får något av dessa symtom.** Se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*, för mer information.

Även om njurproblem inte har observerats med Descovy, kan det hända att du upplever njurproblem vid långvarig behandling med Descovy (se *Varningar och försiktighet*).

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn i åldern 11 år och yngre, eller som väger mindre än 35 kg. Användning av Descovy hos barn i åldern 11 år och yngre har inte studerats.

Andra läkemedel och Descovy

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Descovy kan påverka eller påverkas av andra läkemedel. Detta kan leda till att mängden Descovy eller andra läkemedel i blodet förändras. Läkemedlen kanske då inte verkar på rätt sätt eller så kan eventuella biverkningar förvärras. I vissa fall kan läkaren behöva ändra dosen eller kontrollera mängden läkemedel i blodet.

Läkemedel som används för att behandla hepatit B-infektion:

Du ska inte ta Descovy med läkemedel som innehåller:

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

→ **Kontakta din läkare** om du tar något av dessa läkemedel.

Andra typer av läkemedel:

Tala med din läkare om du tar:

- **antibiotika**, används för behandling av bakterieinfektioner inklusive tuberkulos, som innehåller:
 - rifabutin, rifampicin och rifapentin
- **antivirala läkemedel, används för behandling av hiv:**
 - emtricitabin och tipranavir
- **antiepileptika**, används för behandling av epilepsi, t.ex.:
 - karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital och fenytoin
- **(Traditionellt) växtbaserade läkemedel**, används för behandling av lätt nedstämdhet och oro, som innehåller:
 - johannesört (*Hypericum perforatum*)

→ **Tala om för din läkare om du tar något av dessa eller andra läkemedel.** Du ska inte avbryta behandlingen utan att tala med din läkare.

Graviditet och amning

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.
- Tala genast om för läkare om du blir gravid och fråga om möjliga fördelar eller risker med din antiretrovirala behandling för dig och ditt barn.

Om du har tagit Descovy under din graviditet, kan läkaren begära att barnet regelbundet lämnar blodprover och genomgår andra undersökningar för kontroll av barnets utveckling. För barn vars mamma tagit NRTIer under graviditeten är fördelen med skyddet mot hiv större än risken för biverkningar.

Amma inte under behandling med Descovy. Detta på grund av att en av de aktiva substanserna i detta läkemedel passerar över i bröstmjolk.

Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.

Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du **diskutera detta med din läkare så snart som möjligt.**

Körförmåga och användning av maskiner

Descovy kan orsaka yrsel. Framför inte fordon och använd inte verktyg eller maskiner om du känner att du blir yr när du tar Descovy.

Descovy innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Descovy

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är:

Vuxna: en tablett om dagen med eller utan föda

Ungdomar i åldern 12 år och äldre, som väger minst 35 kg: en tablett om dagen med eller utan föda

Det rekommenderas att tablettens inte tuggas eller krossas på grund av den bittra smaken.

Om du har svårt att svälja tablettens hel kan du dela den på hälften. Ta båda tablettalvorna efter varandra så att du får hela dosen. Spara inte den delade tablettens.

Ta alltid den dos som läkaren har ordinerat för att säkerställa att läkemedlet är effektivt och för att minska risken för att utveckla resistens mot behandlingen. Ändra inte dosen såvida inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du går i dialys ska du ta din dagliga dos av Descovy efter att dialysen slutförts.

Om du har tagit för stor mängd av Descovy

Om du tar mer än den ordinerade dosen av Descovy kan du löpa större risk att drabbas av biverkningar av detta läkemedel (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*).

Kontakta omedelbart din läkare eller närmaste akutmottagning för att få råd. Spara burken så att du kan visa vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Descovy

Det är viktigt att du inte missar någon dos av Descovy.

Om du missar en dos:

- **Om du märker det inom 18 timmar** efter den tidpunkt då du brukar ta Descovy, måste du ta tablettens så snart som möjligt. Ta sedan nästa dos som vanligt.
- **Om du märker det 18 timmar eller mer** efter den tidpunkt då du brukar ta Descovy, ta inte den missade dosen. Vänta och ta nästa dos vid dess ordinarie tidpunkt.

Om du kräks inom mindre än 1 timme efter en dos Descovy, ta en ny tablett.

Sluta inte att ta Descovy

Sluta inte ta Descovy utan att prata med din läkare. Om du slutar ta Descovy kan det allvarligt påverka hur bra framtida behandling fungerar. Om du av något skäl slutar med Descovy, prata med din läkare innan du börjar ta Descovy-tabletter igen.

När ditt förråd av Descovy börjar ta slut, skaffa mer från läkaren eller apotekspersonalen. Detta är mycket viktigt eftersom mängden av virus kan börja öka även om du bara slutar med läkemedlet i några dagar. Sjukdomen kan sedan bli svårare att behandla.

Om du har både hiv-infektion och hepatit B, är det mycket viktigt att du inte avslutar Descovy-behandlingen utan att först prata med din läkare. Du kan behöva lämna blodprover i flera månader efter avslutad behandling. Hos vissa patienter med framskriden leversjukdom eller cirros kan hepatiten försämrats om behandlingen avslutas, vilket kan vara livshotande.

→ **Informera din läkare omedelbart** om varje nytt och oväntat symptom som uppträder efter avslutad behandling, särskilt symptom som du vanligtvis förknippar med din hepatit B-infektion.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella allvarliga biverkningar: Kontakta omedelbart läkare

- **Tecken på inflammation eller infektion.** Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion (AIDS) som tidigare har haft opportunistiska infektioner (infektioner som uppträder hos människor med försvagat immunsystem), kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner uppträda inom kort efter det att antiretroviral behandling har påbörjats. Man tror att dessa symtom beror på att kroppens immunsystem har stärkts så att kroppen kan bekämpa infektioner som kan ha funnits utan att ge några tydliga symtom.
 - **Autoimmuna sjukdomar,** (immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad), kan också uppkomma efter att du börjat ta läkemedel mot hiv-infektion. Autoimmuna sjukdomar kan uppkomma många månader efter att behandlingen påbörjats. Var observant på symtom på infektion eller andra symtom som:
 - muskelsvaghet
 - svaghet som börjar i händer och fötter och förflyttar sig mot bålen
 - hjärtklappningar, skakningar eller hyperaktivitet.
- Om du märker de biverkningar som beskrivs ovan, informera din läkare omedelbart.

Mycket vanliga biverkningar

(kan uppträda hos fler än 1 av 10 personer)

- illamående

Vanliga biverkningar

(kan uppträda hos upp till 1 av 10 personer)

- onormala drömmar
- huvudvärk
- yrsel
- diarré
- kräkningar
- buksmärta
- gasbildning (*flatulens*)
- utslag
- trötthet

Mindre vanliga biverkningar

(kan uppträda hos upp till 1 av 100 personer)

- lågt antal röda blodkroppar (*anemi*)
- matsmältningsbesvär vilket resulterar i obehag efter måltider (*dyspepsi*)
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals (*angioödem*)
- klåda (*pruritus*)
- nässelfeber (*urtikaria*)
- ledvärk (*artralgi*)

→ Om några biverkningar blir värre, tala med din läkare.

Andra effekter som kan ses vid hiv-behandling

Frekvensen av följande biverkningar är inte känd (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

- **Problem med skelettet.** Vissa patienter som tar antiretrovirala kombinationsläkemedel som Descovy kan utveckla en skelettsjukdom som heter *osteonekros* (benvävnad dör på grund av förlorad blodtillförsel till skelettet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla denna sjukdom är långvarig användning av den här typen av läkemedel, behandling med kortikosterioder, alkoholkonsumtion, ett mycket svagt immunsystem och övervikt. Tecken på osteonekros är:
 - ledstelhet
 - ledvärk och smärta (särskilt i höfter, knän och axlar)

- rörelsesvårigheter

→ **Informera din läkare om du märker något av dessa symtom.**

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Descovy ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är emtricitabin och tenofoviralfenamid. En Descovy filmdragerad tablett innehåller 200 mg emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat motsvarande 25 mg tenofoviralfenamid.

Övriga innehållsämnen är

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat.

Filmdragering:

Polyvinylalkohol, titandioxid, makrogol 3350, talk, indigokarmin (E132).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Descovy filmdragerade tabletter är blå, rektangulära tabletter. Präglade på ena sidan med ”GSI” och på andra sidan med siffran ”225”.

Descovy tillhandahålls i burkar som innehåller 30 tabletter (med torkmedel i form av kiselgel som måste förvaras i burken för att skydda tabletterna mot fukt). Torkmedlet (kiselgel) finns i en separat dospåse eller behållare och ska inte sväljas.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga: Ytterkartonger som innehåller 1 burk med 30 filmdragerade tabletter och ytterkartonger som innehåller 60 (2 burkar med 30) och 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.