

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 150 mg elvitegravir, 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 10 mg tenofoviralfenamid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 58 mg laktose (som monohydrat).

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 90 mg elvitegravir, 90 mg kobicistat, 120 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 6 mg tenofoviralfenamid.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 35 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter

Grønn, kapselformet, filmdrasjert tablett, med målene 19 mm x 8,5 mm, preget med “GSI” på den ene siden av tabletten og “510” på den andre siden av tabletten.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmdrasjerte tabletter

Grønn, kapselformet, filmdrasjert tablett, med målene 16 mm x 7 mm, preget med “GSI” på den ene siden av tabletten og med delestrek på den andre siden av tabletten.

Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Genvoya er indisert for behandling av humant immunsviktvirus 1 (hiv-1) uten noen kjente mutasjoner assosiert med resistens mot integrasehemmerklassen, emtricitabin eller tenofovir hos voksne og pediatriske pasienter fra 2 år med kroppsvekt på minst 14 kg.

Se pkt. 4.2 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør iverksettes av lege med erfaring fra behandling av hiv-infeksjon.

Dosering

Voksne og pediatriske pasienter som veier minst 25 kg

Én 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablett som skal tas én gang per dag sammen med mat.

Pediatriske pasienter 2 år eller eldre, som veier minst 14 kg til under 25 kg

Én 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tablett som skal tas én gang per dag sammen med mat.

Dersom pasienten glemmer en dose med Genvoya og det er mindre enn 18 timer etter tidspunktet den normalt tas, skal pasienten ta Genvoya med mat så snart som mulig og fortsette med den normale doseringsplanen. Dersom en pasient glemmer en dose med Genvoya og det har gått mer enn 18 timer, skal pasienten ikke ta den glemte dosen og bare fortsette med den vanlige doseringsplanen.

Dersom pasienten kaster opp innen 1 time etter at Genvoya er tatt, skal en ny tablett tas.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig med en dosejustering av Genvoya hos eldre pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med en dosejustering av Genvoya hos voksne eller ungdom (minst 12 år og med en kroppsvekt på minst 35 kg) med beregnet kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 ml/min. Genvoya skal seponeres hos pasienter med beregnet CrCl som synker til under 30 ml/min under behandling (se pkt. 5.2).

Det er ikke nødvendig med dosejustering av Genvoya hos voksne med terminal nyresykdom (beregnet CrCl < 15 ml/min) i kronisk hemodialyse. Genvoya skal generelt unngås, men kan brukes hos disse pasientene hvis mulige fordeler veier opp for mulige risikoer (se pkt. 4.4 og 5.2). På hemodialysedagen skal Genvoya administreres etter fullført hemodialysebehandling.

Genvoya skal unngås hos pasienter med beregnet CrCl ≥ 15 ml/min og < 30 ml/min, eller < 15 ml/min som ikke er i kronisk hemodialyse, da sikkerheten til Genvoya ikke har blitt fastslått hos disse populasjonene.

Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende doseanbefalinger hos barn under 12 år med nedsatt nyrefunksjon eller hos barn under 18 år med terminal nyresykdom.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med en dosejustering av Genvoya hos pasienter med lett (Child-Pugh Class A) eller moderat (Child-Pugh Class B) nedsatt leverfunksjon. Genvoya har ikke vært studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class C), derfor er Genvoya ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Genvoya hos barn under 2 år eller barn som veier < 14 kg har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Genvoya skal tas oralt én gang per dag, samtidig med mat (se pkt. 5.2). På grunn av den bitre smaken anbefales det ikke å tygge eller knuse den filmdrasjerte tableten. For pasienter som ikke klarer å

svelge tablettene hel, kan den deles i to. De to halvdelene må tas etter hverandre for å sikre at hele dosen tas umiddelbart.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med legemidler som er svært avhengige av CYP3A for clearance og hvor forhøyde plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige eller livstruende bivirkninger. Derfor må aldri Genvoya administreres sammen med legemidler som inkluderer, men ikke er begrenset til følgende (se pkt. 4.4 og 4.5):

- alfa-1-adrenoreseptorantagonister: alfuzosin
- antiarytmika: amiodaron, kinidin
- ergotderivater: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin
- motilitetsregulerende midler: cisaprid
- HMG-CoA-reduktasehemmere: lovastatin, simvastatin
- lipidmodifiserende middel: lomitapid
- nevroleptika/antipsykotika: pimozid, lurasidon
- PDE 5-hemmere: sildenafil for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon
- sedativa/hypnotika: oralt administrert midazolam, triazolam

Samtidig administrering med legemidler som er sterke indukere av CYP3A på grunn av potensiale for tap av virologisk respons og mulig resistens mot Genvoya. Derfor må aldri Genvoya administreres sammen med legemidler som inkluderer, men ikke er begrenset til, følgende (se pkt. 4.4 og 4.5):

- antikonvulsiva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- antimykobakterielle midler: rifampicin
- naturlegemidler: johannesurt (*Hypericum perforatum*)

Samtidig administrering med dabigatraneteksilat, et substrat av P-glykoprotein (P-gp) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter som samtidig er infisert med hiv og hepatitt B- eller C-virus

Pasienter med kronisk hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon som samtidig behandles med antiretrovirale legemidler, har økt risiko for alvorlige og potensielt dødelige, hepatiske bivirkninger.

Sikkerheten og effekten til Genvoya hos pasienter som samtidig er infisert med hiv-1 og hepatitt C-virus (HCV), har ikke blitt fastslått.

Tenofoviralafenamid er aktiv mot hepatitt B-virus (HBV). Seponering av behandling med Genvoya hos pasienter som er infisert med både hiv og HBV, kan være assosiert med alvorlig akutt forverring av hepatitt. Pasienter som er infisert med både hiv og HBV og som slutter å bruke Genvoya, må overvåkes nøye med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst flere måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Leversykdommer

Sikkerheten og effekten til Genvoya hos pasienter med signifikante underliggende leversykdommer har ikke blitt fastslått.

Pasienter som tidligere har hatt leverdysfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt, har økt risiko for leverfunksjonsforstyrrelser under antiretroviral kombinasjonsterapi (CART, *combination antiretroviral therapy*) og skal overvåkes i samsvar med vanlig praksis. Hvis det viser seg at leversykdommen forverres hos slike pasienter, må man vurdere å avbryte eller avslutte behandlingen.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøyтроpeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av hiv.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverrelse av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus-retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes, og om nødvendig skal behandling startes.

Autoimmune forstyrrelser (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme ved immunreakivering. Rapportert tid til inntreden er imidlertid varierende, og disse bivirkningene kan forekomme mange måneder etter at behandlingen er igangsatt.

Opportunistiske infeksjoner

Pasienter som får Genvoya eller annen antiretroviral behandling, kan fortsette å utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner forbundet med hiv-infeksjon, og bør derfor holdes under nøye klinisk observasjon av lege som har erfaring med behandling av pasienter med hiv-relaterte lidelser.

Osteonekrose

Det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks (BMI)), men osteonekrose er rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsterapi (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

Nefrotoksisitet

Etter markedsføring er tilfeller av nedsatt nyrefunksjon, inkludert akutt nyresvikt og proksimal renal tubulopati, rapportert med legemidler som inneholder tenofovirafenamid. En potensiell risiko for

nefrotoksisitet som følge av kronisk eksponering for lave nivåer av tenofovir på grunn av dosering med tenofoviralfenamid kan ikke utelukkes (se pkt. 5.3).

Det anbefales at nyrefunksjonen evalueres hos alle pasienter før, eller når man initierer, behandling med Genvoya, og at den også overvåkes under behandling hos alle pasienter, etter klinisk behov. Seponering av Genvoya bør vurderes hos pasienter som utvikler klinisk signifikant nedsatt nyrefunksjon, eller ved tegn på proksimal renal tubulopati.

Pasienter med terminal nyresykdom i kronisk hemodialyse

Genvoya skal generelt unngås, men kan brukes hos voksne med terminal nyresykdom (beregnet CrCl < 15 ml/min) i kronisk hemodialyse hvis mulige fordeler veier opp for mulige risikoer (se pkt. 4.2). I en studie av Genvoya hos hiv-1-infiserte voksne med terminal nyresykdom (beregnet CrCl < 15 ml/min) i kronisk hemodialyse, ble effekten opprettholdt i 48 uker, men emtricitabineksponeringen var signifikant høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. Selv om det ikke ble avdekket nye sikkerhetsproblemer, er implikasjonene ved økt emtricitabineksponering fremdeles usikre (se pkt. 4.8 og 5.2).

Samtidig administrering av andre legemidler

Noen legemidler skal ikke administreres samtidig med Genvoya (se pkt. 4.3 og 4.5).

Genvoya skal ikke administreres samtidig med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 4.5).

Genvoya skal ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofoviralfenamid, tenofovidisoproksil, lamivudin eller adefovirdipivoksil brukt til behandling av HBV-infeksjon (se pkt. 4.5).

Krav til bruk av prevensjon

Kvinnelige pasienter som kan bli gravide, bør bruke enten et hormonelt prevensjonsmiddel som inneholder minst 30 µg etinyløstradiol og som inneholder drospirenon eller norgestimat som progestogen, eller bør bruke en alternativ pålitelig prevensjonsmåte (se pkt. 4.5 og 4.6). Bruk av Genvoya med oralt prevensjonsmiddel som inneholder andre progestogener bør unngås (se pkt. 4.5). Plasmakonsentrasjonen av drospirenon forventes å øke etter samtidig administrering med Genvoya, og klinisk overvåking anbefales på grunn av potensialet for hyperkalemi (se pkt. 4.5).

Graviditet

Behandling med kobicistat og elvitegravir under andre og tredje trimester av graviditet har vist seg å redusere elvitegravireksponering (se pkt. 5.2). Kobicistatnivåene reduseres og vil muligens ikke gi tilstrekkelig forsterkning. Den betydelige reduksjonen i elvitegravireksponering kan medføre virologisk svikt og økt risiko for mor-til-barn-overføring av hiv-infeksjon. Derfor bør ikke behandling med Genvoya initieres under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med Genvoya bør settes på et alternativt regime (se pkt. 4.6).

Pediatrisk populasjon

Reduksjoner i beinmineraltettheten (BMD) ($\geq 4\%$) i ryggraden og hele kroppen minus hodet (TBLH) har blitt rapportert hos pasienter i alderen 3 til < 12 år som fikk Genvoya i 48 uker i studien GS-US-292-0106 (se pkt. 4.8 og 5.1). De langvarige virkningene av endringer i BMD på bein i vekst, inkludert risikoen for frakturer, er usikre. En tverrfaglig tilnærming anbefales når det skal avgjøres hvilken overvåking som er hensiktsmessig under behandlingen.

Hjelpestoffer

Genvoya inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Genvoya bør ikke administreres samtidig med andre antiretrovirale legemidler. Informasjon om legemiddelinteraksjoner med andre antiretrovirale midler (inkludert P1er og ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere [NNRT1er, *non nucleoside reverse transcriptase inhibitors*] gis derfor ikke (se pkt. 4.4). Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Genvoya skal ikke administreres samtidig med legemidler som inneholder tenofoviralfenamid, tenofoviridisoprosil, lamivudin eller adefovirdipivoksil brukt til behandling av HBV-infeksjon.

Elvitegravir

Elvitegravir metaboliseres primært av CYP3A, og legemidler som induserer eller hemmer CYP3A, kan påvirke eksponeringen for elvitegravir. Samtidig administrering av Genvoya med legemidler som induserer CYP3A, kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av elvitegravir og redusert terapeutisk effekt av Genvoya (se “Samtidig bruk er kontraindisert” og pkt. 4.3). Elvitegravir kan ha potensiale for å indusere CYP2C9 og/eller induserbare uridindifosfat - glukuronosyltransferase (UGT)-enzymene, slik at det kan redusere plasmakonsentrasjonen av substratene til disse enzymene.

Kobicistat

Kobicistat er en kraftig mekanismebasert CYP3A-hemmer og er også et CYP3A-substrat. Kobicistat er også en svak CYP2D6-hemmer og metaboliseres, i mindre grad, av CYP2D6. Legemidler som hemmer CYP3A kan redusere clearance av kobicistat, noe som fører til økt plasmakonsentrasjon av kobicistat. Legemidler som har aktiv(e) metabolitt(er) dannet av CYP3A, kan føre til reduserte plasmakonsentrasjoner av denne (disse) aktive metabolitten(e).

Legemidler som er sterkt avhengige av CYP3A-metabolisme og har høy førstepassasjemetabolisme, er de mest følsomme for store økninger i eksponering når de administreres samtidig med kobicistat (se “Samtidig bruk er kontraindisert” og pkt. 4.3).

Kobicistat er en hemmer av følgende transportører: P-gp, brystkreft-resistensprotein (BCRP, *breast cancer resistance protein*), organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1 og OATP1B3. Samtidig administrering med legemidler som er substrater av P-gp, BCRP, OATP1B1 og OATP1B3, kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.

Emtricitabin

In vitro-studier og kliniske studier av farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner har vist at potensialet for CYP-medierte interaksjoner som involverer emtricitabin med andre legemidler, er lavt. Samtidig administrering av emtricitabin med legemidler som elimineres ved aktiv tubulær sekresjon, kan øke konsentrasjonen av emtricitabin og/eller det samtidig administrerte legemidlet. Legemidler som reduserer nyrefunksjonen, kan øke konsentrasjonen av emtricitabin.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid transporteres av P-gp og BCRP. Legemidler som påvirker P-gp- og BCRP-aktiviteten sterkt, kan føre til endringer i absorpsjonen av tenofoviralfenamid. Ved samtidig

administrering av kobicistat i Genvoya oppnås imidlertid nær maksimal hemming av P-gp forårsaket av kobicistat, noe som fører til økt tilgjengelighet av tenofoviralfenamid med påfølgende eksponeringer som er sammenlignbare med tenofoviralfenamid 25 mg administrert alene. Dermed er det ikke forventet at eksponeringer for tenofoviralfenamid etter administrering av Genvoya øker ytterligere ved bruk i kombinasjon med en annen P-gp- og/eller BCRP-hemmer (f.eks. ketokonazol). Basert på data fra en *in vitro*-studie forventes ikke samtidig administrering av tenofoviralfenamid og xantinoksidasehemmere (f.eks. febuxostat) å øke den systemiske eksponeringen for tenofovir *in vivo*. *In vitro*-studier og kliniske studier av farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner har vist at potensialet for CYP-medierte interaksjoner som involverer tenofoviralfenamid med andre legemidler, er lavt. Tenofoviralfenamid er ikke en hemmer av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralfenamid er ikke en hemmer eller induktor av CYP3A *in vivo*. Tenofoviralfenamid er et substrat av OATP *in vitro*. Hemmere av OATP og BCRP inkluderer ciklosporin.

Samtidig bruk er kontraindisert

Samtidig bruk av Genvoya og enkelte legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A kan føre til økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene, som er forbundet med potensielle alvorlige eller livstruende bivirkninger som perifer vasospasme eller iskemi (f.eks. dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin), eller myopati, inkludert rabdomyolyse (f.eks. simvastatin, lovastatin), eller forlenget eller økt sedasjon eller respirasjonshemming (f.eks. oralt administrert midazolam eller triazolam). Samtidig bruk av Genvoya og andre legemidler som primært metaboliseres av CYP3A, som amiodaron, lomitapid, kinidin, cisaprid, pimozid, lurasidon, alfuzosin og sildenafil mot pulmonal arteriell hypertensjon, er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig administrering av Genvoya og enkelte andre legemidler som induserer CYP3A, som johannesurt (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin, kan føre til betydelig redusert plasmakonsentrasjon av kobicistat og elvitegravir, som kan føre til tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling (se pkt. 4.3).

Andre interaksjoner

Kobicistat og tenofoviralfenamid er ikke hemmere av humant UGT1A1 *in vitro*. Det er ikke kjent om kobicistat, emtricitabin eller tenofoviralfenamid er hemmere av andre UGT-enzymmer.

Interaksjoner mellom komponentene i Genvoya og legemidler som potensielt administreres samtidig, er inkludert i tabell 1 nedenfor (økning er vist ved "↑", reduksjon ved "↓", ingen endring ved "↔"). Interaksjonene som er beskrevet, er basert på studier som er utført med Genvoya eller komponentene i Genvoya (elvitegravir, kobicistat, emtricitabin og tenofoviralfenamid), som enkeltmidler og/eller i kombinasjon, eller de er potensielle legemiddelinteraksjoner som kan forekomme med Genvoya.

Tabell 1: Interaksjoner mellom enkeltkomponentene i Genvoya og andre legemidler

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Genvoya
ANTI-INFEKTIVA		
Antifungale midler		
Ketokonazol (200 mg to ganger daglig)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 67 % C_{max}: ↔ Konsentrasjonen av ketokonazol og/eller kobicistat kan øke ved samtidig administrering av Genvoya.	Ved administrering av Genvoya skal den maksimale døgndosen av ketokonazol ikke overstige 200 mg per dag. Det må utvises forsiktighet, og klinisk overvåking anbefales ved samtidig administrering.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Genvoya
Itrakonazol ³ Vorikonazol ³ Posakonazol ³ Flukonazol	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Konsentrasjonen av itraconazol, flukonazol og posakonazol kan øke ved samtidig administrering av kobicistat. Konsentrasjonen av vorikonazol kan øke eller avta ved samtidig administrering av Genvoya.	Det må utføres klinisk overvåking ved samtidig administrering med Genvoya. Ved administrering av Genvoya skal den maksimale døgndosen av itraconazol ikke overstige 200 mg per dag. Det anbefales å foreta en vurdering av forholdet mellom fordeler og risiko for å berettige bruken av vorikonazol sammen med Genvoya.
Antimykobakterielle midler		
Rifabutin (150 mg annenhver dag)/ Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)	Samtidig administrering av rifabutin, en kraftig CYP3A-induktor, kan føre til betydelig redusert plasmakonsentrasjon av kobicistat og elvitegravir, som kan føre til tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling. Rifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↑ 525 % C_{min}: ↑ 394 % C_{max}: ↑ 384 % Elvitegravir: AUC: ↓ 21 % C_{min}: ↓ 67 % C_{max}: ↔ Kobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 66 % C_{max}: ↔	Samtidig administrering av Genvoya og rifabutin anbefales ikke. Hvis kombinasjonen er nødvendig, er den anbefalte dosen av rifabutin 150 mg 3 ganger per uke på faste dager (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Det er nødvendig med økt overvåking av rifabutin-assosierte bivirkninger, inkludert nøytropeni og uveitt, på grunn av en forventet økning i desacetyl-rifabutin-eksponeringen. Ytterligere reduksjon av rifabutindosen er ikke undersøkt. Man skal huske på at en dose på 150 mg to ganger per uke ikke nødvendigvis gir optimal eksponering for rifabutin, noe som fører til en risiko for rifamycinresistens og mislykket behandling.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Genvoya
Anti-hepatitt C virus-legemidler		
Ledipasvir (90 mg én gang daglig)/Sofosbuvir (400 mg én gang daglig)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)/Emtricitabin (200 mg én gang daglig)/Tenofovirafenamid (10 mg én gang daglig) ⁵	Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 93 % C_{max}: ↑ 65 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C_{min}: ikke relevant C_{max}: ↑ 28 % Sofosbuvir-metabolitt GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvir-metabolitt GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 66 % C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔ Kobicistat: AUC: ↑ 53 % C_{min}: ↑ 225 % C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C_{min}: ikke relevant C_{max}: ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av ledipasvir/sofosbuvir og Genvoya ved samtidig administrering.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Genvoya
Sofosbuvir (400 mg én gang daglig)/velpatasvir (100 mg én gang daglig)/elvitegravir (150 mg én gang daglig)/kobicistat (150 mg én gang daglig)/emtricitabin (200 mg én gang daglig)/tenofoviralfenamid (10 mg én gang daglig) ⁵	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C_{min}: ikke relevant C_{max}: ↔ Sofosbuvir-metabolitt GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 58 % C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↑ 50 % C_{min}: ↑ 60 % C_{max}: ↑ 30 % Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Kobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 103 % C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{min}: ikke relevant C_{max}: ↓ 20 %	Det er ikke nødvendig med dosejustering av sofosbuvir/velpatasvir og Genvoya ved samtidig administrering.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Genvoya
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg én gang daglig) ⁷ /elvitegravir (150 mg én gang daglig)/kobicistat (150 mg én gang daglig)/emtricitabin (200 mg én gang daglig)/tenofoviralfenamid (10 mg én gang daglig) ⁵	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: ikke relevant C_{max}: ↑ 27 % Sofosbuvirmetabolitt GS-331007: AUC: ↑ 43 % C_{min}: ikke relevant C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔ Voksilaprevir: AUC: ↑ 171 % C_{min}: ↑ 350 % C_{max}: ↑ 92 % Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 32 % C_{max}: ↔ Kobicistat: AUC: ↑ 50 % C_{min}: ↑ 250 % C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{min}: ikke relevant C_{max}: ↓ 21%	Det er ikke nødvendig med dosejustering av sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og Genvoya ved samtidig administrering.
Makrolidantibiotikum		
Klaritromycin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Konsentrasjonen av klaritromycin og/eller kobicistat kan bli endret ved samtidig administrering av Genvoya.	Dosering av klaritromycin bør baseres på pasientens CrCl, hvor det tas hensyn til effekten av kobicistat på CrCl og serumkreatinin (se pkt. 4.8). Pasienter med CrCl høyere enn eller lik 60 ml/min: Det er ikke nødvendig med dosejustering av klaritromycin. Pasienter med CrCl mellom 30 ml/min og 60 ml/min: Dosen med klaritromycin skal reduseres med 50 %.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Genvoya
Telitromycin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Konsentrasjonen av telitromycin og/eller kobicistat kan bli endret ved samtidig administrering av Genvoya.	Klinisk overvåking anbefales ved samtidig administrering av Genvoya.
ANTI-KONVULSIVA		
Karbamazepin (200 mg to ganger daglig)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)	Samtidig administrering av karbamazepin, en kraftig CYP3A-induktor, kan føre til betydelig redusert plasmakonsentrasjon av kobicistat. Elvitegravir: AUC: ↓ 69 % C_{min}: ↓ 97 % C_{max}: ↓ 45 % Kobicistat: AUC: ↓ 84 % C_{min}: ↓ 90 % C_{max}: ↓ 72 % Karbamazepin: AUC: ↑ 43 % C_{min}: ↑ 51 % C_{max}: ↑ 40 % Karbamazepin-10,11-epoksid: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 27 %	Karbamazepin reduserer plasmakonsentrasjonen av elvitegravir og kobicistat, noe som kan føre til tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling. Samtidig administrering av Genvoya og karbamazepin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Genvoya
GLUKOKORTIKOIDER		
Kortikosteroider		
Kortikosteroider som primært metaboliseres av CYP3A (inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon).	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Samtidig bruk med Genvoya kan øke plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene, noe som fører til redusert serumkonsentrasjon av kortisol.	Samtidig bruk av Genvoya og kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A (f.eks. flutikasonpropionat eller andre kortikosteroider til inhalasjon eller nasal administrasjon) kan øke risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyrebarksuppresjon. Samtidig bruk av kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A er ikke anbefalt med mindre den potensielle nytten for pasienten oppveier risikoen. I slike tilfeller bør pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider. Som et alternativ bør andre kortikosteroider som er mindre avhengig av metabolisme via CYP3A, f.eks. beklometason til inhalasjon eller intranasal administrasjon vurderes, spesielt ved langtidsbruk. For samtidig bruk av kortikosteroider til kutan administrasjon, følsomme for CYP3A-hemming, se produktinformasjonen til kortikosteroidet vedrørende betingelser eller bruk som øker dets systemiske absorpsjon.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Genvoya
LEGEMIDLER eller ORALE KOSTTILSKUDD SOM INNEHOLDER POLYVALENTE KATIONER (f.eks. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Antacidasuspensjon med magnesium/aluminium (20 ml enkeltdose)/Elvitegravir (50 mg enkeltdose)/Ritonavir (100 mg enkeltdose)	Elvitegravir (antacidasuspensjon etter ± 2 timer): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir (samtidig administrering): AUC: ↓ 45 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 47 % Plasmakonsentrasjonen av elvitegravir er lavere med antacida på grunn av lokal kompleksing i gastrointestinaltraktus, og ikke på grunn av endring i gastrisk pH. Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Plasmakonsentrasjonen av elvitegravir er forventet å være lavere med antacida, legemidler eller orale kosttilskudd som inneholder polyvalente kationer, på grunn av lokal kompleksing i gastrointestinaltraktus, og ikke på grunn av endring i gastrisk pH.	Det anbefales et opphold på minst 4 timer mellom administrering av Genvoya og antacida, legemidler eller orale kosttilskudd som inneholder polyvalente kationer. For informasjon om andre syrereduserende midler (f.eks. H₂-reseptorantagonister og protonpumpehemmere), se "Studier utført med andre legemidler".
Kalsium eller jerntilskudd (inkludert multivitaminer) Andre antacida som inneholder kationer Avføringsmidler som inneholder kationer Sukralfat Bufrede legemidler		
ORALE ANTIDIABETIKA		
Metformin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Kobicistat hemmer reversibelt MATE1, og konsentrasjonen av metformin kan øke ved samtidig administrering av Genvoya.	Nøye pasientovervåking og justering av metformindosen anbefales hos pasienter som tar Genvoya.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon (80–120 mg)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)	Metadon: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Kobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av metadon.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Genvoya
Buprenorfin/Nalokson (16/4 til 24/6 mg)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)	Buprenorfin: AUC: ↑ 35 % C_{min}: ↑ 66 % C_{max}: ↔ Nalokson: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 28 % Kobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Det er ikke nødvendig med dosejustering av buprenorfin/nalokson.
ORALE PREVENSMIDLER		
Drospirenon/Etinyløstradiol (3 mg/0,02 mg enkeltdose)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)	Interaksjonen er ikke undersøkt med Genvoya. <i>Forventet</i> Drospirenon: AUC: ↑	Plasmakonsentrasjonen av drospirenon kan øke ved samtidig administrering med legemidler som inneholder kobicistat. Klinisk overvåking anbefales på grunn av potensialet for hyperkalemi.
Norgestimat (0,180/0,215/0,0250 mg én gang daglig)/etinyløstradiol (0,025 mg én gang daglig)/emtricitabin/tenofovirafenamid (200/25 mg én gang daglig) ⁶	Norelgestromin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Etinyløstradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Det skal utvises forsiktighet ved samtidig administrering av Genvoya og et hormonelt prevensjonsmiddel. Det hormonelle prevensjonsmidlet skal inneholde minst 30 µg etinyløstradiol og inneholde drospirenon eller norgestimat som progestogen eller så bør pasientene bruke en alternativ pålitelig prevensjonsmåte (se pkt. 4.4 og 4.6).
Norgestimat (0,180/0,215 mg én gang daglig)/Etinyløstradiol (0,025 mg én gang daglig)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Kobicistat (150 mg én gang daglig) ⁴	Norgestimat: AUC: ↑ 126 % C_{min}: ↑ 167 % C_{max}: ↑ 108 % Etinyløstradiol: AUC: ↓ 25 % C_{min}: ↓ 44 % C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	De langvarige virkningene av markant økning i eksponeringen for progestogen er ukjent.
ANTIARYTMIKA		
Digoksin (0,5 mg enkeltdose)/Kobicistat (150 mg flere doser)	Digoksin: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 41 %	Det anbefales at digoksinnivået overvåkes når digoksin kombineres med Genvoya.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Genvoya
Disopyramid Flekainid Systemisk lidokain Meksilitin Propafenon	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Konsentrasjonen av disse antiarytmiske legemidlene kan øke ved samtidig administrering av kobicistat.	Det må utvises forsiktighet, og klinisk overvåking anbefales ved samtidig administrering av Genvoya.
ANTIHYPERTENSIVA		
Metoprolol Timolol	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Konsentrasjonen av betablokker kan øke ved samtidig administrering av kobicistat.	Klinisk overvåking anbefales, og det kan bli nødvendig å redusere dosen når disse legemidlene administreres samtidig med Genvoya.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Konsentrasjonen av kalsiumantagonist kan øke ved samtidig administrering av kobicistat.	Klinisk overvåking av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales når disse legemidlene administreres samtidig med Genvoya.
ENDOTELINRESEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Samtidig administrering med Genvoya kan føre til redusert eksponering for elvitegravir og/eller kobicistat og tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling.	Alternative endotelinreseptorantagonister kan vurderes.
ANTIKOAGULANTER		
Dabigatran	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Samtidig administrering med Genvoya kan føre til økt plasmakonsentrasjon av dabigatran med lignende virkning som sett med andre sterke P-gp-hemmer.	Samtidig administrering av Genvoya og dabigatran er kontraindisert.
Apiksaban Rivaroksaban Edoksaban	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Samtidig administrering med Genvoya kan føre til økt plasmakonsentrasjon av DOAK, som igjen kan føre til økt blødningsrisiko.	Samtidig administrering av apiksaban, rivaroksaban eller edoksaban og Genvoya anbefales ikke.
Warfarin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Konsentrasjonen av warfarin kan bli påvirket ved samtidig administrering med Genvoya.	Det anbefales at internasjonal normalisert ratio (INR) overvåkes ved samtidig administrering av Genvoya. INR skal fortsatt overvåkes de første ukene etter seponering av Genvoya.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Genvoya
HEMMERE AV BLODPLATEAGGREGASJON		
Klopidogrel	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Samtidig administrering av klopidogrel og kobicistat forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten til klopidogrel, noe som kan redusere den blodplateaggregasjonshemmende aktiviteten til klopidogrel.	Samtidig administrering av klopidogrel og Genvoya anbefales ikke.
Prasugrel	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Genvoya forventes ikke å ha en klinisk relevant effekt på plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten til prasugrel.	Det er ikke nødvendig med dosejustering av prasugrel.
INHALERT BETAAGONIST		
Salmeterol	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Samtidig administrering med Genvoya kan føre til økt plasmakonsentrasjon av salmeterol, noe som er forbundet med potensielle alvorlige eller livstruende bivirkninger.	Samtidig administrering av salmeterol og Genvoya anbefales ikke.
HMG-COA-REDUKTASEHEMMERE		
Rosuvastatin (10 mg enkeltdose)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)	Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C_{min}: ikke relevant C_{max}: ↑ 89 %	Konsentrasjonen av rosuvastatin øker midlertidig ved administrering av elvitegravir og kobicistat. Dosemodifisering er ikke nødvendig når rosuvastatin administreres i kombinasjon med Genvoya.
Atorvastatin (10 mg enkeltdose)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)/Emtricitabin (200 mg én gang daglig)/Tenofovirafenamid (10 mg én gang daglig)	Atorvastatin AUC: ↑ 160 % C_{min}: ikke relevant C_{max}: ↑ 132 % Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Konsentrasjonen av atorvastatin øker ved samtidig administrering med elvitegravir og kobicistat. Start med lavest mulig dose av atorvastatin med nøye overvåking ved samtidig administrering med Genvoya.
Pitavastatin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Konsentrasjonen av pitavastatin kan øke ved administrering sammen med elvitegravir og kobicistat.	Det skal utvises forsiktighet ved samtidig administrering av Genvoya og pitavastatin.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C_{max}, C_{min}¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Genvoya
Pravastatin Fluvastatin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Konsentrasjonen av disse HMG-CoA-reduktasehemmerne er forventet å øke midlertidig ved administrering sammen med elvitegravir og kobicistat.	Dosemodifisering er ikke nødvendig ved administrering i kombinasjon med Genvoya.
Lovastatin Simvastatin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya.	Samtidig administrering av Genvoya og lovastatin og simvastatin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
LIPIDMODIFISERENDE MIDLER		
Lomitapid	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Lomitapid er svært avhengig av CYP3A for sin metabolisme, og samtidig administrering med Genvoya kan føre til økte konsentrasjoner av lomitapid og potensial for betydelig økte transaminaser.	Samtidig administrering med lomitapid er kontraindisert (se pkt. 4.3).
HEMMERE AV FOSFODIESTERASE TYPE 5 (PDE 5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. PDE 5-hemmere metaboliseres hovedsakelig av CYP3A. Samtidig administrering av Genvoya kan føre til økt plasmakonsentrasjon av sildenafil og tadalafil, noe som kan føre til bivirkninger forbundet med PDE 5-hemmere.	Samtidig administrering av Genvoya og sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon er kontraindisert. Det skal utvises forsiktighet, inkludert en vurdering av om dosen skal reduseres, ved samtidig administrering av Genvoya og tadalafil for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon. Ved behandling av erektil dysfunksjon anbefales det at en enkeltdose av sildenafil på ikke mer enn 25 mg i løpet av 48 timer, ikke mer enn 2,5 mg vardenafil i løpet av 72 timer, eller ikke mer enn 10 mg tadalafil i løpet av 72 timer, administreres samtidig med Genvoya.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Genvoya
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg enkeltdose)/ Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Kobicistat (150 mg én gang daglig)/Emtricitabin (200 mg én gang daglig)/Tenofovirafenamid (10 mg én gang daglig) ⁵	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Konsentrasjoner av sertralin påvirkes ikke ved samtidig administrering av Genvoya. Det er ikke nødvendig med dosejustering ved samtidig administrering.
Trisykliske antidepressiva (TCA, <i>tricyclic antidepressants</i>) Trazodon Selektive serotoningjenopptakshemmere (SSRler, <i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>) Escitalopram	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Konsentrasjonen av antidepressive midler kan øke ved samtidig administrering av kobicistat.	Varsom dosetitrering av antidepressiva og overvåking for antidepressiv respons anbefales.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin Sirolimus Tacrolimus	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Konsentrasjonen av disse immunsuppressive midlene kan øke ved administrering med kobicistat.	Terapeutisk overvåking anbefales ved samtidig administrering med Genvoya.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Triazolam metaboliseres hovedsakelig av CYP3A. Samtidig administrering med Genvoya kan føre til økt plasmakonsentrasjon av dette legemidlet, noe som er forbundet med potensielle alvorlige eller livstruende bivirkninger. Konsentrasjonen av andre benzodiazepiner, inkludert diazepam, kan øke ved administrering med Genvoya. Basert på ikke-CYP-medierte eliminasjonsveier for lorazepam, forventes ingen effekt på plasmakonsentrasjonen ved samtidig administrering med Genvoya.	Samtidig administrering av Genvoya og triazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3). En reduksjon av dosen kan være nødvendig sammen med andre sedativa/hypnotika, og overvåking av konsentrasjonen anbefales.

Legemidler inndelt etter terapeutisk område	Effekter på nivået av legemidler. Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling ved samtidig administrering med Genvoya
Peroral midazolam (2,5 mg enkeltdose)/ Tenofoviralfenamid (25 mg én gang daglig) Intravenøs midazolam (1 mg enkeltdose)/Tenofoviralfenamid (25 mg én gang daglig)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Midazolam metaboliseres hovedsakelig av CYP3A. På grunn av forekomsten av kobicistat kan samtidig administrering med Genvoya føre til økt plasmakonsentrasjon av dette legemidlet, noe som er forbundet med potensielle alvorlige eller livstruende bivirkninger.	Samtidig administrering av Genvoya og peroral midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3).
GIKTMIDLER		
Kolkisin	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i Genvoya. Samtidig administrering med Genvoya kan føre til økt plasmakonsentrasjon av dette legemidlet.	Det kan være nødvendig å redusere kolkisindosen. Genvoya skal ikke administreres samtidig med kolkisin til pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

DOAK = direkte oral antikoagulant

1 Når data er tilgjengelig fra legemiddelinteraksjonsstudier.

2 Disse studiene ble gjennomført med ritonavirforsterket elvitegravir.

3 Dette er legemidler innen klassen hvor liknende interaksjoner kunne forutsies.

4 Denne studien ble gjennomført ved bruk av elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat.

5 Denne studien ble gjennomført ved bruk av Genvoya.

6 Denne studien ble utført ved bruk av emtricitabin/tenofoviralfenamid.

7 Denne studien ble gjennomført med voksilaprevir 100 mg i tillegg for å få voksilaprevireksponering som forventet hos HCV-infiserte pasienter.

Studier utført med andre legemidler

Basert på legemiddelinteraksjonsstudier gjennomført med Genvoya eller komponentene i Genvoya, er det ikke observert eller forventet klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner mellom komponentene i Genvoya og følgende legemidler: entekavir, famciklovir, ribavirin, famotidin og omeprazol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinnelige pasienter som kan bli gravide/prevensjon hos menn og kvinner

Bruk av Genvoya bør ledsages av bruk av effektive prevensjonsmidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Det er ingen adekvate og godt kontrollerte studier av Genvoya eller dets komponenter hos gravide kvinner. Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av Genvoya hos gravide kvinner. Men en stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 eksponerte graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet assosiert med emtricitabin.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter av elvitegravir, kobicistat eller emtricitabin administrert separat, med hensyn til fertilitetsparametere, svangerskapsforløp, fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Studier av tenofoviralfenamid på dyr har ikke vist noen tegn på skadelige effekter av tenofoviralfenamid på fertilitetsparametere, svangerskapsforløp eller fosterutvikling (se pkt. 5.3).

Behandling med kobicistat og elvitegravir under andre og tredje trimester av graviditet har vist seg å redusere elvitegravireksponering (se pkt. 5.2). Kobicistatnivåene reduseres og vil muligens ikke gi

tilstrekkelig forsterkning. Den betydelige reduksjonen i elvitegravireksponering kan medføre virologisk svikt og økt risiko for mor-til-barn-overføring av hiv-infeksjon. Derfor bør ikke behandling med Genvoya initieres under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med Genvoya bør settes på et alternativt regime (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ukjent om elvitegravir, kobicistat eller tenofovirafenenamid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Emtricitabin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det har i dyrestudier blitt påvist at elvitegravir, kobicistat og tenofovir blir skilt ut i morsmelk.

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av elvitegravir, kobicistat, emtricitabin og tenofovir på nyfødte/spedbarn. Genvoya skal derfor ikke brukes ved amming.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Det finnes ingen data om fertilitet ved bruk av Genvoya hos mennesker. Dyrestudier indikerte ingen effekter av elvitegravir, kobicistat, emtricitabin eller tenofovirafenenamid med hensyn til parings- eller fertilitetsparametere (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Genvoya kan ha liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at det er rapportert om svimmelhet under behandling med Genvoya.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Vurdering av bivirkninger er basert på sikkerhetsdata fra alle fase 2- og 3-studier med Genvoya og fra erfaring etter markedsføring. De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier gjennom 144 uker var kvalme (11 %), diaré (7 %) og hodepine (6 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabell 2 er listet opp etter organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Tabell 2: Tabell over bivirkninger

Frekvens	Bivirkning
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Mindre vanlige:	anemi ¹
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Vanlige:	unormale drømmer
Mindre vanlige:	selvmordstanker og selvmordsforsøk (hos pasienter med tidligere historie med depresjon eller psykiatrisk sykdom), depresjon ²
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige:	hodepine, svimmelhet
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlige:	kvalme
Vanlige:	diaré, oppkast, abdominale smerter, flatulens
Mindre vanlige:	dyspepsi
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Vanlige:	utslett
Mindre vanlige:	angioødem ^{3, 4} , pruritus, urtikaria ⁴
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Vanlige:	tretthet

- 1 Denne bivirkningen ble ikke sett i de kliniske fase 3-studiene med Genvoya, men ble observert i kliniske studier eller etter markedsføring når emtricitabin ble brukt sammen med andre antiretrovirale legemidler.
- 2 Denne bivirkningen ble ikke sett i de kliniske fase 3-studiene med Genvoya, men ble observert i kliniske studier når elvitegravir ble brukt sammen med andre antiretrovirale legemidler.
- 3 Denne bivirkningen ble identifisert via overvåkning etter markedsføring for produkter som inneholder emtricitabin.
- 4 Denne bivirkningen ble identifisert via overvåkning etter markedsføring for produkter som inneholder tenofoviralfenamid.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune forstyrrelser (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert. Rapportert tid til inntreden er imidlertid varierende, og disse bivirkningene kan forekomme mange måneder etter at behandlingen er igangsatt (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksposering overfor CART. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Endringer i serumkreatinin

Kobicistat øker serumkreatinin grunnet hemming av tubulær sekresjon av kreatinin uten å påvirke nyrenes glomerulærfunksjon. I kliniske studier av Genvoya oppsto økninger i serumkreatinin innen uke 2 av behandlingen, og holdt seg stabile gjennom 144 uker. Hos behandlingsnaive pasienter ble det observert en gjennomsnittlig endring fra baseline på $0,04 \pm 0,12$ mg/dl ($3,5 \pm 10,6$ µmol/l) etter 144 ukers behandling. Gjennomsnittlige økninger fra baseline i Genvoya-gruppen var mindre enn i gruppen på elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofoviridisoproksil (som fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) i uke 144 (forskjell $-0,04$, $p < 0,001$).

Endringer i lipidlaboratorietester

I studier med behandlingsnaive pasienter, ble økninger fra baseline observert i begge behandlingsgrupper for fastende totalt kolesterol med lipidparametere, direkte LDL-kolesterol (lipoprotein med lav tetthet) og HDL-kolesterol (lipoprotein med høy tetthet) samt triglyserider ved uke 144. Median økning fra baseline for disse parametrene var større i Genvoya-gruppen

sammenlignet med E/C/F/TDF-gruppen i uke 144 ($p < 0,001$ for forskjellen mellom behandlingsgrupper for fastende totalt kolesterol, direkte LDL- og HDL-kolesterol og triglyserider). Median (Q1, Q3) endring fra baseline i forholdet totalt kolesterol til HDL-kolesterol i uke 144 var 0,2 (-0,3; 0,7) i Genvoya-gruppen og 0,1 (-0,4; 0,6) i E/C/F/TDF-gruppen ($p = 0,006$ for forskjellen mellom behandlingsgrupper).

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til Genvoya ble evaluert gjennom 48 uker hos hiv-1-infiserte ungdommer fra 12 til < 18 år som veide ≥ 35 kg ($n = 100$), hos barn fra 7 til < 12 år som veide > 25 kg ($n = 52$), og hos barn fra 3 til 9 år som veide ≥ 14 til < 25 kg ($n = 27$). Sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter som fikk behandling med Genvoya, var lik sikkerhetsprofilen hos voksne. Etter 48 ukers behandling med Genvoya har det blitt rapportert om reduksjoner i BMD i ryggraden og TBLH på ≥ 4 % hos henholdsvis 2,1 % (1/47) og 0,0 % av ungdommene, hos 12,2 % (6/49) og 3,9 % (2/51) av barna fra 7 til < 12 år som veide minst 25 kg, og hos 3,7 % (1/27) og 0,0 % av barna på minst 3 år som veide minst 14 kg til < 25 kg.

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Sikkerheten til Genvoya hos 248 pasienter infisert med hiv-1 som var enten behandlingsnaive ($n = 6$) eller virologisk suppresserte ($n = 242$) med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet ved Cockcroft-Gault-metoden [$eGFR_{CG}$]: 30-69 ml/min) ble evaluert gjennom 144 uker i en åpen, klinisk studie (GS-US-292-0112). Sikkerhetsprofilen til Genvoya hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon var lik sikkerhetsprofilen hos pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 5.1).

Sikkerheten til Genvoya hos 55 virologisk suppresserte hiv-1-infiserte pasienter med terminal nyresykdom ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min) i kronisk hemodialyse ble evaluert i 48 uker i en enkeltarmet, åpen klinisk studie (GS-US-292-1825). Det ble ikke avdekket nye sikkerhetsproblemer hos pasienter med terminal nyresykdom i kronisk hemodialyse som fikk Genvoya (se pkt. 5.2).

Pasienter som samtidig er infisert med hiv og HVB

Sikkerheten til Genvoya ble evaluert hos 72 pasienter som samtidig var infisert med hiv og HVB, og som fikk behandling for hiv i en åpen, klinisk studie (GS-US-292-1249), til og med uke 48, da pasientene byttet fra et annet antiretroviralt regime (som inkluderte tenofoviridisoprosil hos 69 av 72 pasienter) til Genvoya. Basert på disse begrensede dataene, var sikkerhetsprofilen til Genvoya hos pasienter som samtidig var infisert med hiv og HVB, lik sikkerhetsprofilen hos pasienter med hiv-1 monoinfeksjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8). Behandling av overdosering med Genvoya består av generelle støttetiltak inkludert overvåking av vitale tegn samt observasjon av pasientens kliniske status.

Ettersom elvitegravir og kobicistat er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det usannsynlig at de vil fjernes i større grad med hemodialyse eller peritoneal dialyse. Emtricitabin kan fjernes ved hemodialyse, som fjerner ca. 30 % av emtricitabindosen over en dialyseperiode på 3 timer som startes innen 1,5 timer etter doseringen av emtricitabin. Tenofovir fjernes effektivt ved hemodialyse med en

ekstraksjonskoeffisient på ca. 54 %. Det er ikke kjent om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk; antivirale midler til behandling av hiv-infeksjoner, kombinasjoner. ATC-kode: J05AR18.

Virkningsmekanisme

Elvitegravir er en hiv-1-*integrase strand transfer inhibitor* (INSTI). Integrase er et hiv-1-kodet enzym som er nødvendig for replikering av virus. Hemming av integrase hindrer integrering av hiv-1-deoksyribonukleinsyre (DNA) i genom-DNA hos verten, og blokkerer dannelsen av hiv-1-provirus og spredning av virusinfeksjonen.

Kobicistat er en selektiv, mekanismebasert hemmer av cytokrom P450 (CYP)-enzymer i underfamilien CYP3A. Hemming av CYP3A-mediert metabolisme forårsaket av kobicistat fremmer den systemiske eksponeringen for CYP3A-substrater, som elvitegravir, hvor en CYP3A-avhengig metabolisme begrenser biotilgjengeligheten og forkorter halveringstiden.

Emtricitabin er en nukleosid revers transkriptasehemmer (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) og en nukleosidanalogue av 2'-deoksytydin. Emtricitabin fosforyleres av cellulære enzymer og danner emtricitabintrifosfat. Emtricitabintrifosfat hemmer hiv-reproduksjon gjennom inkorporering i viralt DNA av hiv-revers transkriptase (RT), som fører til DNA-kjedeterminering. Emtricitabin har aktivitet mot hiv-1, hiv-2 og HBV.

Tenofoviralfenamid er en nukleotid revers transkriptasehemmer (NtRTI, *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*) og fosfonamidat-prolegemiddel av tenofovir (2'-deoksyadenosin monofosfatanalogue). Celler er permeable for tenofoviralfenamid, og grunnet økt plasmastabilitet og intracellulær aktivering gjennom hydrolyse ved katepsin A, er tenofoviralfenamid mer effektivt enn tenofovirdisoproksil i å konsentrere tenofovir i perifere mononukleære blodceller (PBMcer) (inkludert lymfocytter og andre målceller for hiv) og makrofager. Intracellulær tenofovir fosforyleres deretter til den farmakologisk aktive metabolitten tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat hemmer hiv-replikering gjennom inkorporering i viralt DNA ved hiv-RT, som fører til DNA-kjedeterminering. Tenofovir har aktivitet mot hiv-1, hiv-2 og HBV.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Elvitegravir, emtricitabin og tenofoviralfenamid viste en synergistisk antiviral aktivitet i cellekultur. Antiviral synergisme ble opprettholdt for elvitegravir, emtricitabin og tenofoviralfenamid når de ble undersøkt sammen med kobicistat.

Den antivirale aktiviteten av elvitegravir i laboratoriske og kliniske isolater av hiv-1 ble analysert i lymfoblastoide celler, monocytter/makrofagceller og perifere blodlymfocytter, og verdiene for 50 % effektiv konsentrasjon (EC_{50}) varierte fra 0,02 til 1,7 nM. Elvitegravir viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot hiv-1-subtypene A, B, C, D, E, F, G og O (EC_{50} -verdier varierte fra 0,1 til 1,3 nM) og stammespesifikk aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} på 0,53 nM).

Kobicistat har ingen påvisbar antiviral aktivitet mot hiv-1 og motvirker ikke de antivirale effektene av elvitegravir, emtricitabin eller tenofovir.

Den antivirale aktiviteten av emtricitabin i laboratoriske og kliniske isolater av hiv-1 ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, MAGI-CCR5-cellelinjer og PBMcer. EC_{50} -verdiene for emtricitabin varierte fra 0,0013 til 0,64 μ M. Emtricitabin viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot

hiv-1-subtypene A, B, C, D, E, F og G (EC_{50} -verdier varierte fra 0,007 til 0,075 μ M) og stammespesifikk aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} -verdier varierte fra 0,007 til 1,5 μ M).

Den antivirale aktiviteten av tenofoviralfenamid i laboratoriske og kliniske isolater mot hiv-1-subtype B ble analysert i lymfoblastoide cellelinjer, PBMCer, primære monocytter/makrofagceller og CD4⁺-T-lymfocytter. EC_{50} -verdiene for tenofoviralfenamid varierte fra 2,0 til 14,7 nM. Tenofoviralfenamid viste antiviral aktivitet i cellekulturer mot alle hiv-1-grupper (M, N og O), inkludert subtypene A, B, C, D, E, F og G (EC_{50} -verdier varierte fra 0,10 til 12,0 nM) og viste stammespesifikk aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} -verdier varierte fra 0,91 til 2,63 nM).

Resistens

In vitro

Redusert følsomhet overfor elvitegravir er vanligvis assosiert med de primære integrasemutasjonene T66I, E92Q og Q148R. Ytterligere integrasemutasjoner sett i utvalgte cellekulturer, inkluderte H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q og R263K. Hiv-1 med de raltegravirselekterte substitusjonene T66A/K, Q148H/K og N155H viste kryssresistens mot elvitegravir.

Ingen *in vitro* resistens kan påvises med kobicistat på grunn av manglende antiviral aktivitet.

Redusert følsomhet overfor emtricitabin er assosiert med M184V/I-mutasjoner i hiv-1-RT.

Hiv-1-isolater med redusert følsomhet overfor tenofoviralfenamid uttrykker en K65R-mutasjon i hiv-1-RT. I tillegg er en forbigående K70E-mutasjon i hiv-1-RT observert. Hiv-1-isolater med K65R-mutasjonen har lavgradig redusert følsomhet for abakavir, emtricitabin, tenofovir og lamivudin.

Hos behandlingsnaive pasienter

I en samlet analyse ble det foretatt genotyping på plasma hiv-1-isolater fra antiretroviral-naive pasienter som fikk Genvoya i fase 3-studiene GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 med hiv-1 RNA ≥ 400 kopier/ml ved bekreftet virologisk svikt i uke 144, eller ved tidspunktet for tidlig seponering av studiemedisinen. Frem til uke 144 ble det sett utvikling av én eller flere primære elvitegravir-, emtricitabin- eller tenofoviralfenamid-resistensassosierte mutasjoner i hiv-1-isolater fra 12 av 22 pasienter med evaluerbare genotypedata fra sammenslåtte baselineisolater og isolater fra mislykket Genvoya-behandling (12 av 866 pasienter [1,4 %]) sammenlignet med 12 av 20 isolater fra mislykket behandling fra pasienter med evaluerbare genotypedata i E/C/F/TDF-behandlingsgruppen (12 av 867 pasienter [1,4 %]). Av hiv-1-isolatene fra 12 pasienter som utviklet resistens i Genvoya-gruppen, var mutasjonene som fremkom M184V/I (n = 11) og K65R/N (n = 2) i RT og T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) og N155H (n = 2) i integrase. Av hiv-1-isolatene fra 12 pasienter som utviklet resistens i E/C/F/TDF-gruppen, var mutasjonene som fremkom M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) og L210W (n = 1) i RT og E92Q/V (n = 4) og Q148R (n = 2) og N155H/S (n = 3) i integrase. De fleste hiv-1-isolater fra pasienter i begge behandlingsgruppene som utviklet resistensmutasjoner mot elvitegravir, utviklet resistensmutasjoner mot både emtricitabin og elvitegravir.

I fenotypiske analyser av pasienter i den siste resistensanalysepopulasjonen hadde 7 av 22 pasienter (32 %) hiv-1-isolater med redusert følsomhet overfor elvitegravir i Genvoya-gruppen, sammenlignet med hiv-1-isolater fra 7 av 20 pasienter (35 %) i E/C/F/TDF-gruppen. Hiv-1-isolater fra 8 pasienter (36 %) hadde redusert følsomhet overfor emtricitabin i Genvoya-gruppen, sammenlignet med hiv-1-isolater fra 7 pasienter (35 %) i E/C/F/TDF-gruppen. En pasient i Genvoya-gruppen (1 av 22 [4,5 %]) og 2 pasienter i E/C/F/TDF-gruppen (2 av 20 [10 %]) hadde redusert følsomhet overfor tenofovir.

Hos virologisk suppresserte pasienter

Tre pasienter med hiv-1-resistensutvikling mot Genvoya ble identifisert (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) opptil uke 96 i en klinisk studie av virologisk suppresserte pasienter som byttet fra et

regime som inneholdt emtricitabin/tenofoviridisoprosil og et tredje middel (GS-US-292-0109, n = 959).

Hos pasienter som samtidig er infisert med hiv og HBV

I en klinisk studie med hiv-virologisk suppresserte pasienter som samtidig var infisert med kronisk hepatitt B, som fikk Genvoya i 48 uker (GS-US-292-1249, n = 72), kvalifiserte 2 pasienter for resistensanalyse. Hos disse 2 pasientene ble det ikke identifisert noen aminosyresubstitusjon assosiert med resistens mot noen av komponentene i Genvoya i hiv-1 eller HBV.

Kryssresistens hos hiv-1-infiserte, behandlingsnaive eller virologisk suppresserte pasienter

Elvitegravirresistente virus viser varierende grad av kryssresistens for INSTIen raltegravir, avhengig av type og antall mutasjoner. Virus som uttrykker T66I/A-mutasjoner, opprettholder følsomhet overfor raltegravir, mens de fleste andre mønstre viste redusert følsomhet overfor raltegravir. Virus som uttrykte resistensmutasjoner overfor elvitegravir eller raltegravir, beholder følsomhet overfor dolutegravir.

Emtricitabinresistente virus med M184/I-substitusjon var kryssresistente mot lamivudin, men beholdt følsomheten overfor didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin.

K65R- og K70E-mutasjonene førte til redusert følsomhet overfor abakavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin og tenofovir, men beholdt følsomhet overfor zidovudin.

Kliniske data

Hiv-1-infiserte, behandlingsnaive pasienter

I studiene GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 ble pasientene randomisert i forholdet 1:1, for å motta enten Genvoya (n = 866) én gang daglig eller elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofoviridisoprosil (som fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) én gang daglig. Gjennomsnittsalderen var 36 år (18–76 år), 85 % var menn, 57 % var hvite, 25 % var svarte og 10 % var asiatiske. 19 prosent av pasientene ble identifisert som hispanic/latino. Gjennomsnittlig plasma hiv-1 RNA ved baseline var 4,5 log₁₀ kopier/ml (1,3–7,0 log₁₀ kopier/ml), og 23 % hadde virusmengde > 100 000 kopier/ml ved baseline. Gjennomsnittlig antall CD4⁺ celler var 427 celler/mm³ (0–1360 celler/mm³), og 13 % hadde CD4⁺ celleantall < 200 celler/mm³.

Genvoya viste statistisk overlegenhet ved å oppnå hiv-1 RNA < 50 kopier/ml sammenlignet med E/C/F/TDF ved uke 144. Forskjellen i prosentandel var 4,2 % (95 % KI: 0,6 % til 7,8 %). Samlet behandlingsutfall ved 48 og 144 uker er vist i tabell 3.

Tabell 3: Samlede virologiske resultater fra studiene GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 ved uke 48 og uke 144^{a,b}

	Uke 48		Uke 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Behandlingsforskjell	2,0 % (95 % KI: -0,7 % til 4,7 %)		4,2 % (95 % KI: 0,6 % til 7,8 %)	
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Ingen virologiske data ved uke 48- eller uke 144-vinduet	4 %	6 %	11 %	16 %
Seponert studielegemiddel pga. bivirkninger eller død ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Seponert studielegemiddel av andre grunner og siste tilgjengelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^e	2 %	4 %	9 %	11 %
Manglende data i løpet av uke 48-vinduet, men tar studielegemiddel	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Andel (%) pasienter med hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter subgruppe				
Alder				
< 50 år	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 år	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Kjønn				
Mann	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Kvinne	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Rase				
Svart	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Ikke-svart	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Baseline viral belastning				
≤ 100 000 kopier/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100 000 kopier/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
Baseline CD4+ celleantall				
< 200 celler/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 celler/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
Hiv-1 RNA < 20 kopier/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Behandlingsforskjell	0,4 % (95 % KI: -3,0 % til 3,8 %)		5,4 % (95 % KI: 1,5 % til 9,2 %)	

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

a Uke 48-vinduet var mellom dag 294 og 377 (inklusive). Uke 144-vinduet var mellom dag 966 og 1049 (inklusive).

b I begge studiene ble pasientene stratifisert ut ifra baseline hiv-1 RNA (≤ 100 000 kopier/ml, > 100 000 kopier/ml til ≤ 400 000 kopier/ml, eller > 400 000 kopier/ml), etter antall CD4+ celler (< 50 celler/μl, 50–199 celler/μl eller ≥ 200 celler/μl) og etter region (USA eller utenfor USA).

c Inkluderer pasienter som hadde ≥ 50 kopier/ml i uke 48- eller uke 144-vinduet; pasienter som seponerte tidlig pga. mangel på eller tap av effekt, pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt, og som på tidspunktet for seponeringen hadde en virusmengde på ≥ 50 kopier/ml.

d Inkluderer pasienter som seponerte pga. bivirkninger eller død på ethvert tidspunkt fra dag 1 gjennom hele tidsvinduet, hvis dette førte til ingen virologiske data om behandling i løpet av det spesifiserte vinduet

e Inkluderer pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt; f.eks. tilbaketrukket samtykke, uteblitt fra oppfølging osv.

Gjennomsnittlig økning i antall CD4+ celler fra baseline var 230 celler/mm³ hos Genvoya-behandlede pasienter og 211 celler/mm³ hos E/C/F/TDF-behandlede pasienter (p = 0,024) i uke 48, og 326 celler/mm³ hos Genvoya-behandlede pasienter og 305 celler/mm³ hos E/C/F/TDF-behandlede pasienter (p = 0,06) i uke 144.

Hiv-1-infiserte, virologisk suppresserte pasienter

I studien GS-US-292-0109 ble effekten og sikkerheten ved å bytte fra enten efavirenz (EFV)/emtricitabin (FTC)/tenofoviridisoprosil, FTC/tenofoviridisoprosil pluss atazanavir (forsterket enten med kobicistat eller ritonavir), eller E/C/F/TDF til Genvoya studert i en randomisert, åpen studie av virologisk suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) hiv-1-infiserte voksne (n = 1436). Pasientene måtte ha vært stabilt suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på sitt baseline-regime i minst 6 måneder og hatt hiv-1 uten resistensmutasjoner mot noen av komponentene i Genvoya før deltakelse i studien. Pasientene ble randomisert i et 2:1-forhold til enten å bytte til Genvoya ved baseline (n = 959), eller fortsette med sitt baseline antiretrovirale regime (n = 477). Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 41 år (21–77 år), 89 % var menn, 67 % var hvite og 19 % var svarte. Gjennomsnittlig antall CD4⁺ celler ved baseline var 697 celler/mm³ (79–1951 celler/mm³). Pasientene ble stratifisert etter tidligere behandlingsregime. Ved screening fikk 42 % av pasientene FTC/tenofoviridisoprosil pluss atazanavir (forsterket enten med kobicistat eller ritonavir), 32 % av pasientene fikk E/C/F/TDF og 26 % av pasientene fikk EFV/FTC/tenofoviridisoprosil.

Å bytte fra et tenofoviridisoprosilbasert regime til Genvoya var fordelaktig for å opprettholde hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, sammenlignet med å forbli på baselineregimet (tabell 4).

Tabell 4: Virologiske resultater fra studien GS-US-292-0109 i uke 48^a og 96^b

	Uke 48		Uke 96	
	Genvoya (n = 959)	Baselineregime (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Baselineregime (n = 477)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	97 %	93 %	93 %	89 %
Behandlingsforskjell	4,1 % (95 % KI: 1,6 % til 6,7 %, p < 0,001 ^c)		3,7 % (95 % KI: 0,4 % til 7,0 %, p < 0,017 ^c)	
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml^d	1 %	1 %	2 %	2 %
Ingen virologiske data ved uke 48/uke 96-vinduet	2 %	6 %	5 %	9 %
Seponert studielegemiddel pga. bivirkninger eller død ^e	1 %	1 %	1 %	3 %
Seponert studielegemiddel av andre grunner og siste tilgjengelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^f	1 %	4 %	3 %	6 %
Manglende data i løpet av uke 48-vinduet, men tar studielegemiddel	0 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Andel (%) pasienter med hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter tidligere behandlingsregime				
EFV/FTC/tenofoviridisoprosil	96 %	90 %	90 %	86 %
FTC/tenofoviridisoprosil pluss forsterket atazanavir	97 %	92 %	92 %	88 %
E/C/F/TDF	98 %	97 %	96 %	93 %

EFV = efavirenz; FTC = emtricitabin;

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

a Uke 48-vinduet var mellom dag 294 og 377 (inklusive).

b Uke 96-vinduet var mellom dag 630 og 713 (inklusive).

c P-verdi for superiority-testen som sammenlignet prosentandelen av virologisk effekt, var fra CMH-testen stratifisert ut ifra tidligere behandlingsregime (EFV/FTC/tenofoviridisoprosil, FTC/tenofoviridisoprosil pluss forsterket atazanavir eller E/C/F/TDF).

d Inkluderer pasienter som hadde ≥ 50 kopier/ml i uke 48- eller uke 96-vinduet; pasienter som seponerte tidlig pga. mangel på eller tap av effekt, pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt, og som på tidspunktet for seponeringen hadde en virusmengde på ≥ 50 kopier/ml.

e Inkluderer pasienter som seponerte pga. bivirkninger eller død på ethvert tidspunkt fra dag 1 gjennom hele tidsvinduet, hvis dette førte til ingen virologiske data om behandling i løpet av det spesifiserte vinduet.

f Inkluderer pasienter som seponerte av andre grunner enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt, f.eks. tilbaketrukket samtykke, uteblitt fra oppfølging osv.

Hiv-1-infiserte pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon

I studien GS-US-292-0112 ble effekten og sikkerheten til Genvoya evaluert i en åpen, klinisk studie av 242 hiv-1-infiserte pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min). Pasientene var virologisk suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i minst 6 måneder før de byttet til Genvoya. Gjennomsnittsalderen var 58 år (24-82 år), og 63 pasienter (26 %) var ≥ 65 år. 79 % var menn, 63 % var hvite, 18 % var svarte og 14 % var asiatiske. 13 % av pasientene ble identifisert som hispanic/latino. Ved baseline hadde 80 pasienter (33 %) eGFR_{CG} < 50 ml/min, og 162 pasienter hadde eGFR_{CG} ≥ 50 ml/min. Ved baseline var median eGFR 56 ml/min. Gjennomsnittlig antall CD4⁺ celler ved baseline var 664 celler/mm³ (126-1813 celler/mm³).

I uke 144 opprettholdt 83,1 % (197/237 pasienter) hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter bytte til Genvoya.

I studie GS-US-292-1825 ble effekten og sikkerheten til Genvoya evaluert i en enkeltarmet, åpen klinisk studie hvor 55 hiv-1-infiserte voksne med terminal nyresykdom (eGFR_{CG} < 15 ml/min) i kronisk hemodialyse i minst 6 måneder før de byttet til Genvoya. Pasientene var virologisk suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i minst 6 måneder før bytte til Genvoya.

Gjennomsnittsalderen var 48 år (23-64 år). Syttiseks prosent var menn, 82 % var svarte og 18 % var hvite. Femten prosent av pasientene ble identifisert som latinamerikanere. Gjennomsnittlig CD4⁺ celletall ved baseline var 545 celler/mm³ (205-1473). Ved uke 48 opprettholdt 81,8 % (45/55 pasienter) hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter bytte til Genvoya. Det var ingen klinisk signifikante endringer i fastende lipidlaboratorietester hos pasienter som byttet til Genvoya.

Pasienter som samtidig er infisert med hiv og HBV

I den åpne studien GS-US-292-1249 ble effekten og sikkerheten til Genvoya evaluert hos voksne pasienter som samtidig var infisert med hiv-1 og kronisk hepatitt B. Sekstini av de 72 pasientene sto på tidligere antiretroviral behandling som inneholdt tenofovirdisoproksil. Ved oppstart av behandling med Genvoya hadde de 72 pasientene vært hiv-supprimert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i minst 6 måneder med eller uten suppressjon av HBV DNA, og hadde kompensert leverfunksjon. Gjennomsnittsalder var 50 år (28-67 år), 92 % av pasientene var menn, 69 % var hvite, 18 % var svarte og 10 % var asiatiske. Gjennomsnittlig CD4⁺ celletall ved baseline var 636 celler/mm³ (263-1498). Åttiseks prosent av pasientene (62/72) var HBV-supprimerte (HBV DNA < 29 IE/ml) og 42 % (30/72) var HBeAg-positive ved baseline.

Av pasientene som var HBeAg-positive ved baseline, oppnådde 1/30 (3,3 %) serokonversjon for anti-HBe i uke 48. Av pasientene som var HBsAg-positive ved baseline, oppnådde 3/70 (4,3 %) serokonversjon for anti-HBs i uke 48.

I uke 48 opprettholdt 92 % av pasientene (66/72) hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etter bytte til Genvoya. Gjennomsnittlig endring fra baseline i CD4⁺ celletall i uke 48 var -2 celler/mm³. Nittito prosent (66/72 pasienter) hadde HBV DNA < 29 IE/ml ved bruk av manglende = svikt-analyse ved uke 48. Av de 62 pasientene som var HBV-supprimerte ved baseline, forble 59 suppresserte og 3 hadde manglende data. Av de 10 pasientene som ikke var HBV-supprimerte ved baseline (HBV DNA ≥ 29 IE/ml), ble 7 suppresserte, 2 forble detekterbare og 1 hadde manglende data.

Det er begrensede kliniske data på bruk av Genvoya hos pasienter som samtidig er infisert med hiv/HBV og er behandlingsnaive.

Endringer i målinger av beinmineraltetthet

I studier av behandlingsnaive pasienter ble Genvoya assosiert med mindre reduksjoner i beinmineraltettheten (BMD) sammenlignet med E/C/F/TDF, målt med DXA-analyse av hofte (gjennomsnittlig endring: -0,8 % mot -3,4 %, p < 0,001) og lumbal kolumna (gjennomsnittlig endring: -0,9 % mot -3,0 %, p < 0,001) etter 144 uker med behandling.

Forbedringer i BMD ble sett ved uke 96 etter å ha byttet til Genvoya fra et regime som inneholdt tenofovirdisoproksil, sammenlignet med opprettholdelse av regimet som inneholdt tenofovirdisoproksil.

Endringer i målinger av nyrefunksjon

I studier av behandlingsnaive pasienter ble Genvoya assosiert med en lavere innvirkning på parametre for nyresikkerhet (målt etter 144 uker med behandling med estimert glomerulær filtrasjonshastighet ved Cockcroft-Gault-metoden og urinprotein/kreatinin ratio og etter 96 uker med behandling med urinalbumin/kreatinin ratio) sammenlignet med E/C/F/TDF (se også pkt. 4.4). I løpet av 144 ukers behandling var det ingen pasienter som seponerte Genvoya pga. behandlingsrelaterte nyrebivirkninger, sammenlignet med 12 pasienter som seponerte E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

En forbedret profil for nyresikkerhet ble opprettholdt gjennom uke 96 hos pasienter som byttet til Genvoya sammenlignet med pasienter som ble værende på et tenofovirdisoprosilinneholdende regime.

Pediatrik populasjon

Studie GS-US-292-0106

I studie GS-US-292-0106 ble effekten, sikkerheten og farmakokinetikken til Genvoya evaluert i en åpen studie av hiv-1-infiserte, behandlingsnaive ungdommer fra 12 til < 18 år, som veide ≥ 35 kg ($n = 50$) i gruppe 1, hos virologisk suppresserte barn fra 7 til < 12 år, som veide > 25 kg ($n = 52$) i gruppe 2, og hos virologisk suppresserte barn fra 3 til 9 år, som veide ≥ 14 til < 25 kg ($n = 27$) i gruppe 3.

Pasientene i gruppe 1 hadde en gjennomsnittsalder på 15 år (12 til 17 år), 44 % var menn, 12 % var asiatiske og 88 % var svarte. Ved baseline var gjennomsnittlig plasma hiv-1 RNA 4,6 log₁₀ kopier/ml, median antall CD4⁺ celler var 456 celler/mm³ (95 til 1110 celler/mm³), og median CD4+% var 23 % (7 til 45 %). Totalt hadde 22 % baseline plasma hiv-1 RNA $> 100\,000$ kopier/ml.

I uke 48 var den virologiske responsen på Genvoya hos behandlingsnaive hiv-1-infiserte ungdommer sammenlignbar med responsen i studier av behandlingsnaive hiv-1-infiserte voksne. Hos pasienter som ble behandlet med Genvoya oppnådde 92 % (46/50) hiv-1 RNA < 50 kopier/ml. Gjennomsnittlig økning i antall CD4⁺ celler fra baseline til uke 48 var 224 celler/mm³. Tre pasienter hadde virologisk svikt ved uke 48, det var ingen virologisk resistens påvist overfor Genvoya.

Pasientene i gruppe 2 hadde en gjennomsnittsalder på 10 år (7 til 11 år), gjennomsnittlig vekt ved baseline på 32 kg (26 til 58 kg), 42 % var gutter, 25 % var asiatiske og 71 % var svarte. Ved baseline var median antall CD4⁺ celler 926 celler/mm³ (336 til 1611 celler/mm³) og median CD4+% var 38 % (23 til 51 %).

Etter bytte til Genvoya var 98 % (51/52) av pasientene i gruppe 2 fremdeles suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i uke 48. Gjennomsnittlig endring fra baseline i antall CD4⁺ celler og prosentandel i uke 48 var henholdsvis -66 celler/mm³ og -0,6 %. Én av 52 pasienter oppfylte inklusjonskriteriene i resistensanalysepopulasjonen i uke 48, og ingen resistensutvikling mot Genvoya ble påvist i uke 48.

Pasientene i gruppe 3 hadde en gjennomsnittsalder på 6 år (3 til 9 år), gjennomsnittlig vekt ved baseline på 19 kg (15 til 24 kg), 37 % var gutter, 11 % var asiatiske og 89 % var svarte. Ved baseline var median antall CD4⁺ celler 1061 celler/mm³ (383 til 2401 celler/mm³) og median CD4+% var 37 % (24 til 53 %).

Etter bytte til Genvoya var 96 % (26/27) av pasientene i gruppe 3 fremdeles suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i uke 48. Gjennomsnittlig endring fra baseline i antall CD4⁺ celler og prosentandel i uke 48 var henholdsvis -179 celler/mm³ og 0,2 %. Én pasient hadde virologisk svikt ved uke 48, og ingen resistensutvikling mot Genvoya ble påvist i uke 48.

Studie GS-US-292-1515

I studie GS-US-292-1515 ble effekten og sikkerheten til Genvoya evaluert i en åpen studie av hiv-1-infiserte, virologisk suppresserte ungdommer fra 12 til 18 år, som veide ≥ 35 kg ($n = 50$).

Pasientene i studien hadde en median alder på 15 år (12 til 17 år), 64 % var kvinner og 98 % var svarte. Ved baseline var median antall CD4⁺ celler 742 celler/mm³ (255 til 1246) og median CD4⁺% var 34 % (21 til 53 %).

Etter bytte til Genvoya var 90 % (45/50) av pasientene fortsatt suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i uke 48. Gjennomsnittlig endring fra baseline i antall CD4⁺ celler og prosentandel i uke 48 var henholdsvis -43 celler/mm³ og -0,1 %. Fem pasienter hadde virologisk svikt til slutten av studien, det var ingen fenotypisk eller genotypisk resistens påvist overfor Genvoya.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering sammen med mat hos hiv-1-infiserte pasienter ble maksimal plasmakonsentrasjon observert ca. 4 timer etter dosen for elvitegravir, 3 timer etter dosen for kobicistat, 3 timer etter dosen for emtricitabin og 1 time etter dosen for tenofoviralfenamid. Gjennomsnittlig steady state C_{max} , AUC_{tau} og C_{trough} (gjennomsnitt $\pm$ SD) hos hiv-1-infiserte pasienter var henholdsvis $1,7 \pm 0,39$ μ g/ml, $23 \pm 7,5$ μ g•t/ml og $0,45 \pm 0,26$ μ g/ml for elvitegravir, noe som gir en hemmerkvotient på ~ 10 (forholdet C_{trough} : proteinbindingsjustert IC_{95} for villtype hiv-1-virus). Tilsvarende gjennomsnittlig steady state C_{max} , AUC_{tau} og C_{trough} (gjennomsnitt $\pm$ SD) var $1,1 \pm 0,40$ μ g/ml, $8,3 \pm 3,8$ μ g•t/ml og $0,05 \pm 0,13$ μ g/ml for kobicistat, $1,9 \pm 0,5$ μ g/ml, $13 \pm 4,5$ μ g•t/ml og $0,14 \pm 0,25$ μ g/ml for emtricitabin. Gjennomsnittlig steady state C_{max} og AUC_{tau} for tenofoviralfenamid var henholdsvis $0,16 \pm 0,08$ μ g/ml og $0,21 \pm 0,15$ μ g•t/ml.

For elvitegravir økte C_{max} og AUC henholdsvis 22 % og 36 % sammen med et lett måltid, og 56 % og 91 % med et fettriakt måltid i forhold til fastende tilstand. Eksponeringen for kobicistat var upåvirket av et lett måltid, og selv om det var en beskjeden reduksjon på henholdsvis 24 % og 18 % i C_{max} og AUC med et fettriakt måltid, ble det ikke sett noen forskjell i den farmakoforsterkende effekten på elvitegravir. Eksponeringen for emtricitabin var upåvirket av både et lett og et fettriakt måltid. I forhold til fastende tilstand påvirket ikke administrering av Genvoya med et lett måltid (~ 400 kcal, 20 % fett) eller fettriakt måltid (~ 800 kcal, 50 % fett) den totale eksponeringen for tenofoviralfenamid i en klinisk relevant grad (ca. 15 % og 18 % høyere AUC med henholdsvis et lett eller fettriakt måltid *versus* fastende).

Distribusjon

Elvitegravir er 98-99 % bundet til humane plasmaproteiner, og bindingen er uavhengig av legemiddelkonsentrasjonen i området 1 ng/ml til 1,6 μ g/ml. Gjennomsnittlig forhold mellom legemiddelkonsentrasjonen i plasma og blod var 1,37.

Kobicistat er 97-98 % bundet til humane plasmaproteiner, og gjennomsnittlig forhold mellom legemiddelkonsentrasjonen i plasma og blod var 2.

In vitro proteinbinding av emtricitabin til humane plasmaproteiner var < 4 % og uavhengig av konsentrasjon i området 0,02-200 μ g/ml. Ved maksimal plasmakonsentrasjon var gjennomsnittlig forhold mellom legemiddelkonsentrasjonen i plasma og blod $\sim 1,0$, og gjennomsnittlig forhold mellom legemiddelkonsentrasjonen i sæd og plasma var $\sim 4,0$.

In vitro proteinbinding av tenofovir til humane plasmaproteiner var < 0,7 % og er uavhengig av konsentrasjon i området 0,01-25 μ g/ml. *Ex vivo* binding av tenofoviralfenamid til humane plasmaproteiner i prøver tatt under kliniske studier, var ca. 80 %.

Biotransformasjon

Elvitegravir gjennomgår primært oksidativ metabolisme via CYP3A, og glukuronideres sekundært via UGT1A1/3-enzymet. Etter oral administrering av forsterket [¹⁴C]-elvitegravir, var elvitegravir den dominerende substansen i plasma og representerte ~ 94 % av den sirkulerende radioaktiviteten.

Aromatiske og alifatiske hydroksylerings- eller glukuronideringsmetabolitter er til stede i svært lave nivåer, viser betydelig lavere antiviral aktivitet mot hiv-1 og bidrar ikke til den totale antivirale aktiviteten til elvitegravir.

Kobicistat metaboliseres ved CYP3A- (hovedsakelig) og CYP2D6- (i mindre grad) mediert oksidering og gjennomgår ikke glukuronidering. Etter peroral administrering av [^{14}C]-kobicistat, kunne 99 % av sirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives uendret kobicistat.

In vitro-studier tyder på at emtricitabin ikke er en hemmer av CYP-enzymene hos mennesker. Etter administrering av [^{14}C]-emtricitabin ble hele dosen gjenfunnet i urin (~86 %) og feces (~14 %). Tretten prosent av dosen ble gjenfunnet i urinen som tre antatte metabolitter. Biotransformasjonen av emtricitabin omfatter oksidering av tiolgruppen til 3'-sulfoksiddiastereomerer (~9 % av dosen) og konjugasjon med glukuronsyre til 2'-O-glukuronid (~4 % av dosen). Ingen andre metabolitter kunne identifiseres.

Metabolisme er en viktig eliminasjonsvei for tenofoviralfenamid hos mennesker, og står for > 80 % av en oral dose. *In vitro*-studier har vist at tenofoviralfenamid metaboliseres til tenofovir (hovedmetabolitt) av katepsin A i PBMCeller (inkludert lymfocytter og andre målceller for hiv) og makrofager, og av karboksylesterase-1 i hepatocytter. *In vivo* hydrolyseres tenofoviralfenamid inne i cellene og danner tenofovir (hovedmetabolitt), som fosforileres til den aktive metabolitten tenofovirdifosfat. I kliniske studier med mennesker førte en 10 mg oral dose av tenofoviralfenamid i Genvoya til konsentrasjoner av tenofovirdifosfat > 4 ganger høyere i PBMCeller og > 90 % lavere konsentrasjoner av tenofovir i plasma sammenlignet med en 245 mg oral dose av tenofovirdisoproksil (som fumarat) i E/C/F/TDF.

In vitro metaboliseres ikke tenofoviralfenamid av CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralfenamid metaboliseres minimalt av CYP3A4. Ved samtidig administrering med den moderate CYP3A-induktoren efavirenz ble ikke eksponeringen for tenofoviralfenamid signifikant påvirket. Etter administrering av tenofoviralfenamid viste [^{14}C]-radioaktivitet i plasma en tidsavhengig profil med tenofoviralfenamid som den dominerende substansen de første par timene og urinsyre i den resterende perioden.

Eliminasjon

Etter oral administrering av [^{14}C]-elvitegravir/ritonavir ble 94,8 % av dosen gjenfunnet i feces, noe som samsvarer med den hepatobiliære utskillelsen av elvitegravir; 6,7 % av den administrerte dosen ble gjenfunnet i urin. Median terminal plasmahalveringstid for elvitegravir etter administrering av E/C/F/TDF er omtrent 12,9 timer.

Etter oral administrering av [^{14}C]-kobicistat ble henholdsvis 86 % og 8,2 % av dosen gjenfunnet i feces og urin. Median terminal plasmahalveringstid for kobicistat etter administrering av E/C/F/TDF er omtrent 3,5 timer, og tilsvarende eksponering for kobicistat gir elvitegravir C_{trough} omtrent 10 ganger høyere enn proteinbindingsjustert IC_{95} for hiv-1-virus av villtype.

Emtricitabin utskilles hovedsakelig i nyrene med komplett gjenfinning av dosen oppnådd i urin (omtrent 86 %) og feces (omtrent 14 %). Tretten prosent av emtricitabindosen ble gjenfunnet i urinen som tre metabolitter. Systemisk clearance av emtricitabin var gjennomsnittlig 307 ml/min. Etter oral administrering er eliminasjonshalveringstiden av emtricitabin omtrent 10 timer.

Utskillelse via nyrene av intakt tenofoviralfenamid er en mindre viktig eliminasjonsvei med < 1 % av dosen som elimineres i urin. Tenofoviralfenamid elimineres hovedsakelig etter metabolisme til tenofovir. Tenofoviralfenamid og tenofovir har en median plasmahalveringstid på henholdsvis 0,51 og 32,37 timer. Tenofovir elimineres fra kroppen via nyrene ved både glomerulær filtrering og aktiv tubulær sekresjon.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Alder, kjønn og etnisk tilhørighet

Ingen klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller på grunn av kjønn eller etnisk tilhørighet er identifisert for kobicistatforsterket elvitegravir, kobicistat, emtricitabin eller tenofoviralfenamid.

Eksposeringen for elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir og tenofoviralfenamid oppnådd hos 24 ungdommer i alderen 12 til < 18 år som fikk Genvoya i studien GS-US-292-0106, var lik eksposeringen som ble oppnådd hos behandlingsnaive voksne etter administrering av Genvoya (tabell 5).

Tabell 5: Farmakokinetikken til elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir og tenofoviralfenamid hos antiretroviralbehandlingsnaive ungdommer og voksne

	Ungdommer fra 12 til < 18 år, ≥ 35 kg					Voksne				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	EVG ^c	COBI ^c	FTC ^c	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•t/ml)	23 840,1 (25,5)	8240,8 (36,1) ^b	14 424, 4 (23,9)	242,8 ^c (57,8)	275,8 (18,4)	22 797,0 (34,7)	9459,1 (33,9)	11 714, 1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	2229,6 (19,2)	1202,4 (35,0)	2265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2113,1 (33,7)	1450,3 (28,4)	2056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	300,8 (81,0)	25,0 (180,0) ^d	102,4 (38,9) ^b	Ikke relevant	10,0 (19,6)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	Ikke relevant	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = kobicistat; FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamidfumarat; TFV = tenofovir

Data presenteres som gjennomsnitt (% CV).

a n = 24 ungdommer

b n = 23 ungdommer

c AUC_{last}

d n = 15 ungdommer

e n = 19 voksne

f n = 539 (TAF) eller 841 (TFV) voksne

Gjennomsnittlig eksposering for elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir og tenofoviralfenamid oppnådd hos barn i alderen 8 til < 12 år (> 25 kg; n = 23) som fikk Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg i studien GS-US-292-0106, var høyere (20 til 80 %) enn gjennomsnittlig eksposering oppnådd hos voksne (tabell 6).

Tabell 6: Farmakokinetikken til elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir og tenofoviralfenamid hos virologisk suppresserte barn (alder 8 til < 12 år, > 25 kg) og voksne

	Barn i alderen 8 til < 12 år, > 25 kg					Voksne				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^a	TFV ^a	EVG ^c	COBI ^c	FTC ^c	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•t/ml)	33 813,9 (57,8) ^b	15 890,7 (51,7) ^c	20 629,2 (18,9) ^b	332,9 ^d (44,8)	440,2 (20,9)	22 797,0 (34,7)	9459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	3055,2 (38,7)	2079,4 (46,7)	3397,4 (27,0)	313,3 (61,2)	26,1 (20,8)	2113,1 (33,7)	1450,3 (28,4)	2056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	370,0 (118,5)	96,0 (168,7)	114,9 (24,1)	Ikke relevant	15,1 (24,9)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	Ikke relevant	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = kobicistat; FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamidfumarat; TFV = tenofovir

Data presenteres som gjennomsnitt (% CV).

a n = 23 barn

b n = 22 barn

c n = 20 barn

d AUC_{last}

e n = 19 voksne

f n = 539 (TAF) eller 841 (TFV) voksne

Gjennomsnittlig eksposering for elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir og tenofoviralfenamid oppnådd hos barn i alderen ≥ 2 år (≥ 14 til < 25 kg; n = 27) som fikk Genvoya

90 mg/90 mg/120 mg/6 mg i studien GS-US-292-0106, var generelt høyere (mindre enn 2 ganger) enn gjennomsnittlig eksponering oppnådd hos voksne som fikk Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (tabell 7).

Tabell 7: Farmakokinetikken til elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir og tenofoviralfenamid hos virologisk suppresserte barn (alder ≥ 2 år, ≥ 14 til < 25 kg) og voksne

	Barn i alderen ≥ 2 år, ≥ 14 til < 25 kg					Voksne				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^a	TFV ^a	EVG ^g	COBI ^g	FTC ^g	TAF ^h	TFV ^h
AUC _{tau} (ng•t/ml)	33 245,6 (46,6) ^b	14 485,2 (49,5) ^d	19 468,1 (28,9)	327,8 ^f (59,5)	334,9 (22,9)	22 797,0 (34,7)	9459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	3297,2 (52,2)	1525,5 (51,7)	3007,4 (37,8)	286,6 (72,2)	19,6 (24,1)	2113,1 (33,7)	1450,3 (28,4)	2056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	277,5 (80,5) ^c	23,0 (100,2) ^e	82,5 (32,1)	Ikke rele- vant	11,4 (23,2)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	Ikke rele- vant	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = kobicistat; FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamidfumarat; TFV = tenofovir

Data presenteres som gjennomsnitt (% CV).

a n = 27 barn

b n = 24 barn

c n = 22 barn

d n = 21 barn

e n = 18 barn

f AUC_{last}

g n = 19 voksne

h n = 539 (TAF) eller 841 (TFV) voksne

Nedsatt nyrefunksjon

Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til elvitegravir, kobicistat, tenofoviralfenamid eller tenofovir mellom friske forsøkspersoner og pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (beregnet CrCl ≥ 15 ml/min og < 30 ml/min) i fase 1-studier av henholdsvis kobicistatforsterket elvitegravir eller tenofoviralfenamid. I en separat fase 1-studie av kun emtricitabin var gjennomsnittlig systemisk eksponering for emtricitabin høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (beregnet CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$) enn hos personer med normal nyrefunksjon (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$). Sikkerheten til Genvoya har ikke blitt fastslått hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (beregnet CrCl ≥ 15 ml/min og < 30 ml/min).

Eksponering av emtricitabin og tenofovir hos 12 pasienter med terminal nyresykdom (beregnet CrCl < 15 ml/min) i kronisk hemodialyse som fikk Genvoya i studie GS-US-292-1825 var signifikant høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til elvitegravir, kobicistat eller tenofoviralfenamid hos pasienter med terminal nyresykdom i kronisk hemodialyse sammenlignet med de med normal nyrefunksjon. Det ble ikke avdekket nye sikkerhetsproblemer hos pasienter med terminal nyresykdom i kronisk hemodialyse som fikk Genvoya (se pkt. 4.8).

Det finnes ingen farmakokinetikkdata for elvitegravir, kobicistat, emtricitabin eller tenofoviralfenamid hos pasienter med terminal nyresykdom (beregnet CrCl < 15 ml/min) som ikke var i kronisk hemodialyse. Sikkerheten til elvitegravir, kobicistat, emtricitabin eller tenofoviralfenamid har ikke blitt fastslått hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Både elvitegravir og kobicistat metaboliseres og elimineres hovedsakelig i leveren. En studie av farmakokinetikken til kobicistatforsterket elvitegravir ble utført med ikke-hiv-1-infiserte pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class B). Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til elvitegravir eller kobicistat mellom pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh Class C) på farmakokinetikken til elvitegravir eller kobicistat er ikke studert.

Farmakokinetikken til emtricitabin er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Emtricitabin blir ikke signifikant metabolisert av leverenzymer, så en innvirkning av nedsatt leverfunksjon bør være begrenset.

Klinisk relevante endringer i farmakokinetikken til tenofoviralfenamid eller dets metabolitt tenofovir ble ikke observert hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Samlet plasmakonsentrasjon av tenofoviralfenamid og tenofovir var lavere hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon enn forsøkspersoner/pasienter med normal leverfunksjon. Korrigert for proteinbinding, er plasmakonsentrasjonene av ubundet (fritt) tenofoviralfenamid ved alvorlig nedsatt og normal leverfunksjon de samme.

Samtidig hepatitt B- og/eller C-virusinfeksjon

Farmakokinetikken til emtricitabin og tenofoviralfenamid er ikke fullstendig evaluert hos pasienter som samtidig er infisert med hepatitt B- og/eller C. En begrenset mengde data fra populasjonsfarmakokinetiske analyser (n = 24) indikerer at samtidig hepatitt B- og/eller C-virusinfeksjon ikke hadde klinisk relevant effekt på eksponeringen for forsterket elvitegravir.

Graviditet og postpartum

De rapporterte resultatene fra en prospektiv studie (IMPAACT P1026s) viste at behandling med regimer som omfatter kobicistat og elvitegravir under graviditet, gir lavere elvitegravir- og kobicistat-eksponeringer (tabell 8).

Tabell 8: Endringer i farmakokinetiske parametre fra IMPAACT P1026s-studien for elvitegravir og kobicistat hos kvinner som fikk regimer som omfattet kobicistat og elvitegravir under andre og tredje trimester av graviditeten sammenlignet med parede postpartum-data

Sammenligning med parede postpartum-data, n	Gj.sn. %-endring av elvitegravirs farmakokinetiske parametre ^a			Gj.sn. %-endring av kobicistats farmakokinetiske parametre ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ 24 % ^b	↓ 8 %	↓ 81 % ^b	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 60 % ^b
3T/PP, n = 24	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 89 % ^b	↓ 59 % ^b	↓ 38 % ^b	↓ 76 % ^b

2T = andre trimester; 3T = tredje trimester; PP = postpartum

a parede sammenligninger

b P < 0,10 sammenlignet med postpartum

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Elvitegravir var negativ i en bakteriell mutagenitetstest *in vitro* (Ames-test) og negativ i en *in vivo* mikronukleusanalyse hos rotter ved doser opptil 2000 mg/kg. I en *in vitro* kromosomavviktest var elvitegravir negativ ved metabolsk aktivering. En tvetydig respons ble imidlertid observert uten aktivering.

Kobicistat var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksiske analyser. *Ex vivo*-studier på kaniner og *in vivo*-studier på hunder antyder at kobicistat har et lavt potensiale for QT-forlengelse og i liten grad kan forlenge PR-intervallet og redusere venstre ventrikkelfunksjon ved konsentrasjoner som er minst 11 ganger høyere enn den humane eksponeringen ved den anbefalte døgndosen på 150 mg. I en klinisk studie på 35 friske forsøkspersoner antydte ekkokardiografier utført ved baseline og etter 150 mg kobicistat én gang daglig i minst 15 dager, ingen klinisk signifikant endring i venstre ventrikkelfunksjon.

Studier av reproduksjonstoksisitet av kobicistat hos rotter og kaniner viste ingen effekt på parings-, fertilitets-, drektighets- eller fosterparametere. Økt postimplantasjonstap og redusert fostervekt ble imidlertid sett hos rotter i forbindelse med en betydelig reduksjon i maternal kroppsvekt ved 125 mg/kg/døgn.

Prekliniske data for emtricitabin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Både elvitegravir, kobicistat og emtricitabin har vist lav karsinogenitet hos mus og rotter.

Prekliniske studier av tenofoviralfenamid hos rotter og hunder viste at ben og nyrer var de primære målorganene for toksisitet. Beintoksitet ble sett som redusert beinmineralitet hos rotter og hunder ved tenofovireksponeringer minst fire ganger høyere enn det som var forventet etter eksponering for Genvoya. En minimal infiltrering av histiocyter var tilstede i øyet hos hunder ved eksponering for tenofoviralfenamid og tenofovir henholdsvis ca. 4 og 17 ganger høyere enn det som var forventet etter administrering av Genvoya.

Tenofoviralfenamid var ikke mutagent eller klastogent i konvensjonelle gentoksiske analyser.

Ettersom det var en lavere tenofovireksponering hos rotter og mus etter administrering av tenofoviralfenamid sammenlignet med tenofovirdisoproksil, ble det utført studier av karsinogenitet og en peri-postnatal studie hos rotter kun med tenofovirdisoproksil. Ingen spesiell fare for mennesker ble funnet i konvensjonelle studier av karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksitet. Studier av reproduksjonstoksitet hos rotter og kaniner viste ingen effekt på parings-, fertilitets-, drektighets- eller fosterparametere. Tenofovirdisoproksil reduserte imidlertid overlevelsesindeks og vekt til avkom i en peri-postnatal toksisitetsstudie ved doser som var maternalt toksiske.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Laktose (som monohydrat)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Krysskarmellosenatrium
Hydroksypropylcellulose (E463)
Silikondioksid (E551)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polvinylalkohol (E1203)
Titandioksid (E171)
Polyetylen glykol (E1521)
Talkum (E553b)
Jernoksid, gult (E172)
Indigokarmin aluminiumlakk (E132) (kun Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletter)
Jernoksid, svart (E172) (kun Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletter)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret, gjenget kork av polypropylen, foret med en induksjonsaktivert aluminiumsfolie, som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter. Hver boks inneholder tørkemiddel av silikagel og polyestervatt.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og kartong som inneholder 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1061/001
EU/1/15/1061/002
EU/1/15/1061/003
EU/1/15/1061/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19 november 2015
Dato for siste fornyelse: 17 september 2020

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg elvitegravir, 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 10 mg tenofoviralfenamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
30 tabletter

90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter
90 (3 bokser med 30) tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. **Hold boksen tett lukket.**

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1061/001 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/15/1061/002 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg [Kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet [Kun på ytre emballasje].

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Kun på ytre emballasje]

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

MERKING PÅ BOKS OG ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmdrasjerte tabletter
elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg elvitegravir, 90 mg kobicistat, 120 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 6 mg tenofoviralfenamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
30 tabletter

90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter
90 (3 bokser med 30) tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. **Hold boksen tett lukket.**

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1061/003 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/15/1061/004 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg [Kun på ytre emballasje]

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet [Kun på ytre emballasje].

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}
[Kun på ytre emballasje]

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmdrasjerte tabletter
elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Genvoya er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Genvoya
3. Hvordan du bruker Genvoya
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Genvoya
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hvis Genvoya er skrevet ut til barnet ditt, gjør vi oppmerksom på at all informasjon i dette pakningsvedlegget gjelder barnet ditt (i så fall les “barnet ditt” i stedet for “du”).

1. Hva Genvoya er og hva det brukes mot

Genvoya inneholder fire virkestoffer:

- **elvitegravir**, et antiretroviralt legemiddel kjent som integrasehemmer
- **kobicistat**, en forsterker av effekten av elvitegravir
- **emtricitabin**, et antiretroviralt legemiddel kjent som nukleosid revers transkriptasehemmer (NRTI)
- **tenofoviralfenamid**, et antiretroviralt legemiddel kjent som nukleotid revers transkriptasehemmer (NtRTI)

Genvoya er én tablett til **behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv-1)** hos voksne, ungdom og barn 2 år eller eldre, som veier minst 14 kg.

Genvoya reduserer mengden av hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for utvikling av sykdommer som kan forbindes med hiv-infeksjon.

2. Hva du må vite før du bruker Genvoya

Bruk ikke Genvoya

- **dersom du er allergisk overfor elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofoviralfenamid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 i dette pakningsvedlegget).**
- **dersom du tar noen av disse legemidlene:**
 - **alfuzosin** (brukes til å behandle forstørret prostata)
 - **dabigatran** (brukes til å forebygge og behandle blodpropp)
 - **amiodaron, kinidin** (brukes til å korrigere uregelmessig hjerterytme)

- **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin** (brukes til å forhindre krampeanfall/epileptiske anfall)
- **rifampicin** (brukes til å forhindre og behandle tuberkulose og andre infeksjoner)
- **dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin** (brukes til å behandle migrene)
- **cisaprid** (brukes til å behandle visse mageproblemer)
- **johannesurt** (*Hypericum perforatum*, et urtemiddel som brukes mot depresjon og angst) eller midler som inneholder dette
- **lomitapid, lovastatin, simvastatin** (brukes til å senke kolesterol i blodet)
- **lurasidon, pimozid** (brukes til å behandle unormale tanker eller følelser)
- **sildenafil** (ved bruk til å behandle pulmonal arteriell hypertensjon – en lungesykdom som gjør det vanskelig å puste)
- **midazolam** som tas gjennom munnen, **triazolam** (brukes mot søvnproblemer og/eller for å lindre angst)

→ Dersom noe av dette gjelder deg, **skal du ikke ta Genvoya, og snakke med legen din omgående.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Du må følges opp av legen din mens du tar Genvoya.

Dette legemidlet er ikke en kur mot hiv-infeksjon. Mens du tar Genvoya kan du fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med hiv-infeksjon.

Snakk med lege før du bruker Genvoya:

- **Dersom du har leverproblemer eller tidligere har hatt leversykdommer, inkludert hepatitt.** Pasienter med leversykdommer, inkludert kronisk hepatitt B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har høyere risiko for alvorlige og potensielt dødelige leverkomplikasjoner. Hvis du har en hepatitt B-infeksjon, vil legen din vurdere nøye hvilket behandlingsregime som er det beste for deg.

Hvis du har hepatitt B-infeksjon, kan leverproblemene bli verre etter at du slutter å ta Genvoya. Det er viktig at du ikke slutter å ta Genvoya uten å snakke med legen din: se avsnitt 3, *Ikke avbryt behandling med Genvoya.*

- **Dersom du har hatt nyresykdom, eller hvis prøver har vist problemer med nyrene.** Før du starter behandlingen og under behandlingen med Genvoya, kan legen bestille blodprøver for å overvåke funksjonen til nyrene dine.

Mens du bruker Genvoya

Når du begynner å bruke Genvoya, må du se etter:

- **tegn på betennelse eller infeksjon**
- **leddsmerter, stive ledd eller skjelettproblemer**

→ Dersom du legger merke til noen av disse symptomene, **må du snakke med legen din omgående.** Se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*, for mer informasjon.

Det er en mulighet for at du kan oppleve nyreproblemer når du tar Genvoya i lengre tid (se *Advarsler og forsiktighetsregler*).

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn som er under 2 år, eller som veier mindre enn 14 kg uansett alder. Bruk av Genvoya hos barn som er under 2 år, eller som veier mindre enn 14 kg, er ennå ikke studert.

Andre legemidler og Genvoya

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Genvoya kan innvirke på andre legemidler. Som en følge av dette kan mengden av Genvoya eller andre legemidler i blodet ditt påvirkes. Dette kan hindre medisinerne dine fra å virke skikkelig, eller kan gjøre bivirkninger verre. I noen tilfeller kan det være nødvendig at legen justerer dosen din eller kontrollerer blodnivåene dine.

Legemidler som aldri skal brukes sammen med Genvoya:

- **alfuzosin** (brukes til å behandle forstørret prostata)
- **amiodaron, kinidin** (brukes til å korrigere uregelmessig hjerterytme)
- **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin** (brukes til å forhindre krampeanfall/epileptiske anfall)
- **dabigatran** (brukes til å forebygge og behandle blodpropp)
- **rifampicin** (brukes til å forhindre og behandle tuberkulose og andre infeksjoner)
- **dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin** (brukes til å behandle migrene)
- **cisaprid** (brukes til å behandle visse mageproblemer)
- **johannesurt** (*Hypericum perforatum*, et urtemiddel som brukes mot depresjon og angst) eller midler som inneholder dette
- **lomitapid, lovastatin, simvastatin** (brukes til å senke kolesterol i blodet)
- **lurasidon, pimozid** (brukes til å behandle unormale tanker eller følelser)
- **sildenafil** (ved bruk til å behandle pulmonal arteriell hypertensjon – en lungesykdom som gjør det vanskelig å puste)
- **midazolam** som tas gjennom munnen, **triazolam** (brukes til å hjelpe deg med å sove og/eller lindre angst)

→ Hvis du tar noen av disse legemidlene, **skal du ikke ta Genvoya, og snakke med legen din omgående.**

Legemidler som brukes til å behandle hepatitt B-infeksjon:

Du skal ikke ta Genvoya sammen med legemidler som inneholder:

- **tenofoviralfenamid**
- **tenofovirdisoproksil**
- **lamivudin**
- **adefovirdipivoksil**

→ **Snakk med legen din** hvis du tar noen av disse legemidlene.

Andre typer legemidler:

Snakk med legen din hvis du bruker:

- **soppmidler**, brukt til å behandle soppinfeksjoner, som:
 - ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol og flukonazol
 - **antibiotika**, brukt til å behandle bakterielle infeksjoner inkludert tuberkulose, som inneholder:
 - rifabutin, klaritromycin og telitromycin
 - **antidepressiva**, brukes til å behandle depresjon:
 - legemidler som inneholder trazodon eller escitalopram
 - **sedativa og hypnotika**, brukes til å behandle angst:
 - buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem og lorazepam
 - **immunsuppressiva**, brukt til å kontrollere kroppens immunrespons etter transplantasjon, som:
 - ciklosporin, sirolimus eller tacrolimus
 - **kortikosteroider**, inkludert:
 - betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison og triamcinolon.
- Disse legemidlene brukes til å behandle allergier, astma, inflammatoriske tarmsykdommer, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene tas vanligvis gjennom munnen, ved inhalasjon, ved injeksjon eller ved påføring på hud eller øyne. Dersom du ikke kan bruke andre legemidler mot disse tilstandene, skal disse

legemidlene kun brukes etter en medisinsk vurdering og under tett oppfølging av legen din, for å følge med på om du får bivirkninger av kortikosteroider

- **legemidler som brukes til å behandle diabetes:**
 - metformin
 - **p-piller**, brukes til å forhindre graviditet
 - **legemidler mot erektil dysfunksjon**, brukt til å behandle impotens, som:
 - sildenafil, tadalafil og vardenafil
 - **hjertemedisiner**, som:
 - digoksin, disopyramid, flekainid, lidokain (til injeksjon), meksilitin, propafenon, metoprolol, timolol, amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin og verapamil
 - **legemidler som brukes til å behandle pulmonal arteriell hypertensjon:**
 - bosentan og tadalafil
 - **antikoagulanter**, brukt til å forebygge og behandle blodpropp, som:
 - apiksaban, edoksaban, rivaroksaban og warfarin
 - **bronkodilatorer**, brukes til å behandle astma og andre lungerelaterte problemer:
 - salmeterol
 - **kolesterolsenkende medisiner**, som:
 - atorvastatin og pitavastatin
 - **legemidler som brukes til å behandle urinsyregikt:**
 - kolkisin
 - **blodplatehemmere**, brukt til å redusere risikoen for blodpropp, som:
 - klopido­grel
 - **legemidler eller kosttilskudd som inneholder mineraler (som magnesium, aluminium, kalsium, jern, sink), som:**
 - mineraltilskudd, vitaminer (inkludert multivitamin­er), syrenøytraliserende midler og avføringsmidler
- Dersom du tar legemidler, kosttilskudd, syrenøytraliserende midler eller avføringsmidler som inneholder mineraler (som magnesium, aluminium, kalsium, jern, sink), ta dem minst 4 timer før eller minst 4 timer etter Genvoya.

→ Informer legen din hvis du bruker noen av disse eller andre legemidler. Ikke avslutt behandlingen uten først å kontakte legen din.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Informér legen din omgående hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.** Gravide kvinner bør ikke ta Genvoya. Mengden av dette legemidlet i blodet ditt kan bli redusert under graviditet, noe som kan medføre at det ikke fungerer ordentlig.
- **Bruk sikker prevensjon** mens du tar Genvoya.
- **Du må ikke amme under behandling med Genvoya.** Dette skyldes at noe av virkestoffet i dette legemidlet utskilles i morsmelk. Kvinner som er hiv-smittet *anbefales å ikke* amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, *bør du snakke med legen så snart som mulig.*

Kjøring og bruk av maskiner

Genvoya kan forårsake svimmelhet. Hvis du føler deg svimmel når du bruker Genvoya, må du ikke føre kjøretøyer, sykle eller bruke verktøy eller maskiner.

Genvoya inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

Genvoya inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

→ Dersom noe av dette gjelder deg, **må du snakke med lege før du tar Genvoya.**

3. Hvordan du bruker Genvoya

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Genvoya-tabletter finnes i to styrker. Legen vil foreskrive riktig tablett basert på alderen og vekten din.

Den anbefalte dosen er:

Voksne, ungdom og barn som veier minst 25 kg: én tablett hver dag med mat (én 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablett)

Barn fra 2 år og oppover, som veier minst 14 kg, men mindre enn 25 kg: én tablett hver dag med mat (én 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tablett)

På grunn av den bitre smaken anbefales det ikke å tygge eller knuse tablett.

Hvis du synes det er vanskelig å svelge tablett, kan du dele den i to. Ta begge halvdelene etter hverandre for å få full dose. Ta ikke vare på den delte tablett.

Delestreken på 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tablett er kun ment for å lette deling av tablett hvis barnet synes det er vanskelig å svelge den hel.

Ta alltid den dosen legen din anbefaler. Dette er for å være sikker på at legemidlet er så effektivt som mulig og for å redusere utviklingen av resistens mot behandlingen. Du må ikke endre dosen, med mindre legen din ber deg om det.

Ikke ta syrenøytraliserende midler eller multivitaminer samtidig med Genvoya. Dersom du tar legemidler, kosttilskudd, syrenøytraliserende midler eller avføringsmidler som inneholder mineraler (som magnesium, aluminium, kalsium, jern, sink), må du ta dem minst 4 timer før eller minst 4 timer etter Genvoya.

Hvis du går til dialyse, tar du den daglige Genvoya-dosen etter fullført dialyse.

Dersom du tar for mye av Genvoya

Dersom du ved et uhell tar mer enn den anbefalte dosen med Genvoya, kan du ha økt risiko for å få mulige bivirkninger av dette legemidlet (se avsnitt 4, *Mulige bivirkninger*).

Kontakt legen din eller nærmeste legevakt umiddelbart for råd. Ta med deg boksen med tablettene, slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Genvoya

Det er viktig at du ikke går glipp av noen doser med Genvoya.

Om du går glipp av en dose:

- **Dersom du oppdager det innen 18 timer** etter tidspunktet du vanligvis tar Genvoya, må du ta tablettene så raskt som mulig. Ta alltid tablettene sammen med mat. Ta så neste dose som vanlig.
- **Dersom du oppdager det mer enn 18 timer** etter tidspunktet du vanligvis tar Genvoya, må du ikke ta den glemte dosen. Vent, og ta så neste dose til vanlig tid sammen med mat.

Hvis du kaster opp innen 1 time etter at du har tatt Genvoya, tar du en ny tablett sammen med mat.

Ikke avbryt behandling med Genvoya

Ikke avbryt behandling med Genvoya uten å snakke med legen din. Avbrutt behandling med Genvoya kan virke sterkt inn på din respons på senere behandling. Hvis behandlingen med Genvoya avbrytes, uansett grunn, må du snakke med lege før du begynner å ta Genvoya-tabletter igjen.

Når lageret ditt av Genvoya begynner å bli lavt, må du skaffe mer fra lege eller apotek. Dette er svært viktig fordi virusmengden kan begynne å øke hvis man avbryter behandlingen, selv i kort tid. Sykdommen kan da bli vanskeligere å behandle.

Hvis du har både hiv-infeksjon og hepatitt B, er det spesielt viktig at du ikke avslutter Genvoya-behandlingen uten først å ha diskutert dette med legen din. Det kan være nødvendig med regelmessige blodprøver i flere måneder etter avsluttet behandling. Hos enkelte pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose er det ikke anbefalt å avslutte behandlingen ettersom dette kan føre til en forverring av din hepatitt, som kan være livstruende.

→ **Snakk med legen din omgående** om nye eller uvanlige symptomer du legger merke til etter avsluttet behandling, spesielt med hensyn til symptomer som normalt er forbundet med din hepatitt B-infeksjon.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige alvorlige bivirkninger: informer lege omgående

- **Alle tegn på betennelse eller infeksjon.** Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon (aids) og tidligere opportunistiske infeksjoner (infeksjoner som forekommer hos personer med et svakt immunsystem) kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at hiv-behandling er påbegynt. Man tror at disse symptomene skyldes en forbedring av kroppens immunrespons, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært til stede uten klare symptomer.
- **Autoimmune forstyrrelser,** når immunsystemet angriper friskt kroppsvev, kan også forekomme etter at du begynner å ta legemidler mot hiv-infeksjon. Autoimmune forstyrrelser kan forekomme flere måneder etter at behandlingen har startet. Vær oppmerksom på symptomer på infeksjon eller andre symptomer som:
 - muskelsvakhet
 - svakhet som begynner i hender og føtter og som deretter sprer seg mot overkroppen
 - hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.

→ **Dersom du merker bivirkningene som er beskrevet over, snakk med legen din omgående.**

Svært vanlige bivirkninger:

(kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- kvalme

Vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- unormale drømmer
- hodepine
- svimmelhet
- diaré
- oppkast
- magesmerter
- tarmgass (*flatulens*)
- hudutslett
- tretthet (*fatigue*)

Mindre vanlige bivirkninger

(kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- lavt antall røde blodlegemer (*anemi*)
- selvmordstanker og selvmordsforsøk (hos pasienter som har hatt depresjon eller psykiske problemer tidligere), depresjon
- fordøyelsesbesvær som fører til ubehag etter måltider (*dyspepsi*)
- hevelser i ansikt, lepper, tunge eller hals (*angioødem*)
- kløe (*pruritus*)
- elveblest (*urtikaria*)

→ Snakk med lege dersom noen av bivirkningene blir alvorlige.

Andre mulige bivirkninger som kan forekomme ved hiv-behandling

Hyppigheten av følgende bivirkninger er ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

- **Skjelettproblemer.** Noen pasienter som tar antiretrovirale kombinasjonslegemidler som Genvoya, kan utvikle en bensykdom kalt *osteonekrose* (benvevet dør som en følge av manglende blodforsyning til skjelettet). Bruk av denne typen legemiddel over lang tid, bruk av kortikosteroider, inntak av alkohol, et svært svakt immunsystem og overvekt kan være noen av risikofaktorene for å utvikle denne sykdommen. Tegn på osteonekrose er:
 - stive ledd
 - leddsmerter (spesielt i hofter, knær og skuldre)
 - bevegelsesbesvær

→ Dersom du merker noen av disse symptomene, må du informere legen din.

Ved behandling av hiv kan det oppstå vektøkning og økning i nivåene av lipid (fett) og glukose i blodet. Dette er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstand og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være knyttet til selve hiv-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Genvoya

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter {EXP}. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Genvoya

Virkestoffer er elvitegravir, kobicistat, emtricitabin og tenofoviralfenamid.

- Hver filmdrasjerte 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Genvoya-tablett inneholder 150 mg elvitegravir, 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 10 mg tenofoviralfenamid.
- Hver filmdrasjerte 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg Genvoya-tablett inneholder 90 mg elvitegravir, 90 mg kobicistat, 120 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat tilsvarende 6 mg tenofoviralfenamid.

Andre innholdsstoffer er

Tablettkjerne:

Laktose (som monohydrat), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), krysskarmellosenatrium, hydroksypropylcellulose (E463), silikondioksid (E551), natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat.

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), polyetylglykol (E1521), talkum (E553b), gult jernoksid (E172), indigokarminaluminiumlakk (E132 – kun 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablett) og svart jernoksid (E172 – kun 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tablett).

Hvordan Genvoya ser ut og innholdet i pakningen

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter er grønne, kapselformede tabletter som på den ene siden er preget med "GSI" og på den andre siden har tallet "510".

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmdrasjerte tabletter er grønne, kapselformede tabletter som på den ene siden er preget med "GSI" og som har en delestrek på den andre siden av tablettene.

Genvoya leveres i bokser med 30 tabletter (med tørkemiddel av silikagel som skal oppbevares i boksen for å beskytte tablettene). Tørkemidlet av silikagel er oppbevart i en egen pose eller beholder og skal ikke svelges.

Følgende pakningsstørrelser finnes: kartong som inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og kartong som inneholder 90 (3 bokser med 30) filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.