

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 150 mg elvitegraviiria, 150 mg kobisistaattia ja 200 mg emtrisitabiinia sekä tenofoviiralafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 10 mg tenofoviiralafenamidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 61 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Vihreä, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 19 mm x 8,5 mm, tabletin toisella puolella merkintä ”GSI” ja tabletin toisella puolella merkintä ”510”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Genvoya on tarkoitettu ihmisen tyypin 1 immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon silloin, kun viruksessa ei ole sellaisia tunnettuja mutaatioita, joiden tiedetään aiheuttavan resistenssiä integraasin estäjien luokalle, emtrisitabiinille tai tenofoviirille. Valmiste on tarkoitettu seuraaville potilasryhmille:

- aikuisille ja vähintään 12 vuoden ikäisille vähintään 35 kg painaville nuorille
- vähintään 6 vuoden ikäisille lapsille, jotka painavat vähintään 25 kg ja joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovellu toksisuuden vuoksi.

Ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset ja vähintään 6 vuoden ikäiset pediatriset potilaat, jotka painavat vähintään 25 kg
Yksi tabletti kerran vuorokaudessa otettuna ruuan kanssa.

Jos potilas unohtaa ottaa Genvoya-annoksen ja muistaa sen 18 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen on otettava Genvoya-tablettinsa ruuan kanssa mahdollisimman pian ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa Genvoya-annoksen ja muistaa sen vasta yli 18 tunnin kuluttua, potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen on otettava seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa 1 tunnin kuluessa Genvoya-valmisteen ottamisesta, hänen on otettava toinen tabletti.

Iäkkäät

Genvoya-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Genvoya-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa aikuisille tai nuorille (jotka ovat vähintään 12-vuotiaita ja painavat vähintään 35 kg), joiden laskennallinen kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on ≥ 30 ml/min. Genvoya-hoito on lopetettava, jos potilaan laskennallinen CrCl laskee hoidon aikana arvoon, joka on alle 30 ml/min (ks. kohta 5.2).

Genvoya-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa aikuisilla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl < 15 ml/min) ja jotka saavat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa. Tällaisilla potilailla on yleensä vältettävä Genvoya-hoitoa, mutta Genvoya-valmistetta voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen, jos mahdollisten hyötyjen katsotaan olevan mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Hemodialyysihoitopäivinä Genvoya annetaan hemodialyysihoidon jälkeen.

Genvoya-hoitoa on vältettävä, jos potilaan laskennallinen CrCl on ≥ 15 ml/min ja < 30 ml/min tai jos potilaan CrCl on < 15 ml/min eikä hän saa pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, koska Genvoya-valmisteen turvallisuutta näiden potilasryhmien hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla annossuositusten antamiseen alle 12-vuotiaille lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai alle 18-vuotiaalle lapsille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus.

Maksan vajaatoiminta

Genvoya-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä (Child-Pugh-luokka A) tai kohtalainen (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Genvoya-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C); siksi Genvoya-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Genvoya-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten tai < 25 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Raskaus

Hoito kobisistaatilla ja elvitegraviirilla raskauden aikana johtaa pienentyneeseen elvitegraviirialtistukseen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Sen vuoksi Genvoya-hoitoa ei saa aloittaa raskauden aikana, ja Genvoya-hoidon aikana raskaaksi tuleva nainen on siirrettävä saamaan vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Antotapa

Genvoya-tabletit otetaan kerran vuorokaudessa suun kautta, ruuan kanssa (ks. kohta 5.2). Kalvopäällysteistä tablettia ei saa pureskella tai murskata. Jos potilas ei pysty nielemään tablettia kokonaisuena, tabletin voi puolittaa ja puolikkaat tabletit ottaa peräkkäin, jotta potilas saa koko annoksen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden puhdistuma on voimakkaasti CYP3A:sta riippuvaista ja joiden suureen pitoisuuteen plasmassa liittyy vakavia tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Siksi Genvoya-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti muun muassa seuraavien lääkevalmisteiden kanssa (luettelo ei ole kattava) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5):

- alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavat lääkeaineet: alfutsosiini
- rytmihäiriölääkkeet: amiodaroni, kinidiini
- torajyväjohdannaiset: dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini
- gastrointestinaaliseen motiliteettiin vaikuttavat lääkkeet: sisapridi
- HMG-CoA-reduktaasin estäjät: lovastatiini, simvastatiini
- neuroleptit/psykoosilääkkeet: pimotsidi, lurasidoni
- PDE-5:n estäjät: sildenafili, jota käytetään pulmonaalihypertension hoitoon
- sedatiivit/unilääkkeet: suun kautta annettava midatsolaami, triatsolaami.

Samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat voimakkaita CYP3A:n induktoreita, on vasta-aiheista, koska on mahdollista, että virologinen vaste menetetään tai kehittyy resistenssi Genvoya-valmisteelle. Siksi Genvoya-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti muun muassa seuraavien lääkevalmisteiden kanssa (luettelo ei ole kattava) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5):

- kouristuslääkkeet: karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini
- mykobakteerilääkkeet: rifampisiini
- rohdosvalmisteet: mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

Samanaikainen käyttö dabigatraanieteksilaatin, P-glykoproteiinin (P-gp) substraatin, kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tehokkaan antiretroviraalisella hoidolla toteutetun virussuppression on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja hepatiitti B - tai hepatiitti C -virusinfektio

Vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi antiretroviraalista hoitoa saavilla kroonista hepatiitti B:tä tai hepatiitti C:tä sairastavilla potilailla.

Genvoya-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV-1- ja hepatiitti C -virusinfektio (HCV).

Tenofoviirialafenamidi tehoaa hepatiitti B -virukseen (HBV). Genvoya-hoidon lopettamiseen potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio, saattaa liittyä hepatiitin vaikea akuutti paheneminen. Potilaita, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka lopettavat Genvoya-hoidon, on seurattava tarkoin sekä kliinisesti että laboratoriokokein vähintään usean kuukauden ajan hoidon päätyttyä.

Maksasairaus

Genvoya-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on merkittävä maksasairaus.

Potilailla, joilla jo entuudestaan on maksan toimintahäiriö, mukaan lukien potilaat, joilla on krooninen aktiivinen hepatiitti, maksan toiminnan poikkeavuuksia esiintyy useammin antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aikana. Siitä syystä heitä on seurattava vakiintuneen hoitokäytännön

mukaisesti. Jos näillä potilailla todetaan viitteitä maksasairaudesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* –altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriaikaisesti, mikä on havaittavissa selvimminkin käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

CART-hoidon aloitus voi laukaista vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-potilailla tulehdusreaktion oirettomille tai residuaalisille opportunistisille patogeeneille, mikä aiheuttaa vakavia kliinisiä sairauksia tai oireiden pahenemista. Tällaisia reaktioita on havaittu tyypillisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tällaisista reaktioista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita on seurattava ja tarvittaessa on aloitettava niiden hoito.

Myös autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihapatiittia) on raportoitu immuunireaktivaation yhteydessä; raportoitu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee ja tapahtumat saattavat ilmetä useamman kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta.

Opportunistiset infektiot

Genvoya-valmistetta tai jotakin muuta antiretroviraalista hoitoa saaneille potilaille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektioita ja muita HIV-infektioon liittyviä komplikaatioita, joten HIV:hen liittyvien sairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden on seurattava potilaan kliinistä tilaa tarkasti.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen CART-hoidon yhteydessä, vaikkakin tapauksille katsotaan olleen monta syytä (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, suuri painoindeksi). Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä ilmenee nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Nefrotoksisuus

Nefrotoksisuuden mahdollista riskiä, joka johtuu tenofoviiralafenamidin antamisesta aiheutuvasta kroonisesta altistuksesta tenofoviiriin pienille määrille, ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.3).

Potilaat, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saavat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa

Potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl < 15 ml/min) ja jotka saavat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, on yleensä vältettävä Genvoya-hoitoa, mutta Genvoya-valmistetta voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen, jos mahdolliset hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 4.2). Tutkimuksessa, jossa Genvoya-valmistetta tutkittiin HIV-1-infektiota sairastavilla aikuisilla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl < 15 ml/min) ja jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, teho säilyi 48 viikon ajan, mutta emtrisitabiinialtistus oli merkittävästi suurempi kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Vaikka uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei todettu, suurentuneen emtrisitabiinialtistuksen vaikutuksista ei ole edelleenkään varmaa tietoa (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Joitakin lääkevalmisteita ei pidä antaa samanaikaisesti Genvoya-valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Genvoya-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Genvoya-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti tenofoviiralafenamidia, tenofoviiridisoproksiilia, lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien, HBV-infektion hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Raskauden ehkäisyyn liittyvät vaatimukset

Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä joko hormonaalisia ehkäisyvalmisteita, jotka sisältävät vähintään 30 µg etinyyliestradiolia ja jotka sisältävät progestogeenina drospirenonia tai norgestimaattia, tai heidän on käytettävä vaihtoehtoista luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohdat 4.5 ja 4.6). Genvoya-valmisteen käyttöä muita progestogeenia sisältävien ehkäisytablettien kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5). Drospirenonin pitoisuuden plasmassa odotetaan suurenevan, kun sitä annetaan samanaikaisesti Genvoya-valmisteen kanssa, joten kliinistä seurantaa suositellaan mahdollisen hyperkalemian varalta (ks. kohta 4.5).

Pediatrinen populaatio

Kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-292-0106), jossa Genvoya-valmistetta annettiin 23:lle HIV-1-infektiota sairastavalle pediatriselle potilaalle, joiden keskimääräinen ikä oli 10 vuotta (vaihteluväli 8–11 vuotta), keskimääräiset elvitegraviiri-, kobisistaatti-, emtrisitabiini-, tenofoviiri- ja tenofoviiralafenamidialtistukset olivat suurempia (20–80 %) kuin aikuisilla saavutetut keskimääräiset altistukset (ks. kohdat 4.1 ja 5.2).

Raskaus

On osoitettu, että hoito kobisistaatilla ja elvitegraviirilla toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana johtaa pienentyneeseen elvitegraviirialtistukseen (ks. kohta 5.2). Kobisistaattipitoisuus pienenee eikä sen aikaansaama tehostava vaikutus ole välttämättä riittävä. Merkittävä elvitegraviirialtistuksen pieneneminen saattaa johtaa virologiseen epäonnistumiseen ja äidistä lapseen tapahtuvan HIV-tartunnan suurentuneeseen riskiin. Sen vuoksi Genvoya-hoitoa ei saa aloittaa raskauden aikana, ja Genvoya-hoidon aikana raskaaksi tuleva nainen on siirrettävä saamaan vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.6).

Apuaineet

Genvoya sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Genvoya-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa. Sen vuoksi ei ole esitetty tietoja muiden antiretroviraalisten valmisteiden (mukaan lukien proteaasinestäjät [PI] ja ei-nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjät [NNRTI]) kanssa ilmenevistä yhteisvaikutuksista (ks. kohta 4.4). Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

Genvoya-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti tenofoviiralafenamidia, tenofoviiridisoproksiilia, lamivudiinia tai adefoviiridipivoksiilia sisältävien, HBV-infektion hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden kanssa.

Elvitegraviiri

Elvitegraviiri metaboloituu pääasiassa CYP 3A -entsyymien välityksellä, ja CYP 3A -entsyymiä indusoivat tai estävät lääkevalmisteet saattavat vaikuttaa elvitegraviirialtistukseen. Genvoya-valmisteen samanaikainen käyttö CYP 3A -entsyymiä indusoivien lääkevalmisteiden kanssa saattaa pienentää elvitegraviirin pitoisuutta plasmassa ja heikentää Genvoya-valmisteen terapeuttista tehoa (ks. ”Samanaikainen käyttö vasta-aiheista” ja kohta 4.3). Elvitegraviiri saattaa indusoida CYP 2C9- ja/tai indusoituvia uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi- (UGT) entsyymejä; näin ollen se saattaa pienentää näiden entsyymien substraattien pitoisuutta plasmassa.

Kobisistaatti

Kobisistaatti on voimakas, mekanismiin perustuva CYP 3A:n estäjä ja lisäksi CYP 3A:n substraatti. Kobisistaatti on myös heikko CYP 2D6:n estäjä ja se metaboloituu vähäisesti CYP 2D6 -entsyymien välityksellä. CYP 3A -entsyymiä estävät lääkevalmisteet saattavat pienentää kobisistaatin puhdistumaa, mikä suurentaa kobisistaatin pitoisuutta plasmassa.

Lääkevalmisteet, jotka ovat hyvin riippuvaisia CYP 3A -metaboliasta ja joiden ensikierron metabolia on voimakasta, ovat altteimpia altistuksen suurelle kasvulle, kun niitä annetaan samanaikaisesti kobisistaatin kanssa (ks. ”Samanaikainen käyttö vasta-aiheista” ja kohta 4.3).

Kobisistaatti on seuraavien kuljettajaproteiinien estäjä: P-gp, rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP), orgaanisia anioneja kuljettava polypeptidi (OATP) 1B1 ja OATP1B3. Samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat P-gp:n, BCRP:n, OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatteja, saattaa suurentaa näiden valmisteiden pitoisuuksia plasmassa.

Emtrisitabiini

In vitro- ja kliiniset farmakokineettiset yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että CYP-välitteisten yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni, kun emtrisitabiinia käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Emtrisitabiinin samanaikainen käyttö aktiivisen tubulaarisen erityksen kautta eliminoituvien lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa emtrisitabiinin ja/tai samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen pitoisuuksia. Munuaisten toimintaa heikentävät lääkevalmisteet saattavat suurentaa emtrisitabiinin pitoisuuksia.

Tenofoviiralafenamidi

Tenofoviiralafenamidin kuljettajaproteiinit ovat P-gp ja BCRP. Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat P-gp:n ja BCRP:n toimintaan voimakkaasti, voivat saada aikaan muutoksia tenofoviiralafenamidin

imeytymisessä. Kun käytetään samanaikaisesti kobisistaattia, jota Genvoya-valmiste sisältää, saavutetaan kuitenkin lähes maksimaalinen kobisistaatin aikaansaama P-gp:n esto, mikä suurentaa tenofoviirialafenamidin hyötyosuutta, jolloin altistukset ovat verrattavissa yksinään 25 mg:n annoksella annettuun tenofoviirialafenamidiin. Näin ollen Genvoya-valmisteen antamisen jälkeisten tenofoviirialafenamidialtistusten ei odoteta suurenevan enempää, kun Genvoya-valmistetta käytetään yhdessä jonkin toisen P-gp:n ja/tai BCRP:n estäjän (esim. ketokonatsolin) kanssa.

In vitro -tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella tenofoviirialafenamidin ja ksantiinioksidaasin estäjien (kuten febuksostaatin) samanaikaisen antamisen ei odoteta lisäävän systeemistä altistusta tenofoviirille *in vivo*. *In vitro*- ja kliiniset farmakokineettiset yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että CYP-välitteisten yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni, kun tenofoviirialafenamidia käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa. Tenofoviirialafenamidi ei estä entsyymejä CYP 1A2, CYP 2B6, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19 tai CYP 2D6. Tenofoviirialafenamidi ei ole CYP 3A:n estäjä tai induktori *in vivo*. Tenofoviirialafenamidi on OATP:n substraatti *in vitro*. Siklosporiini kuuluu OATP:n ja BCRP:n estäjiin.

Samanaikainen käyttö vasta-aiheista

Genvoya-valmisteen ja joidenkin pääasiassa CYP 3A:n välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa näiden valmisteiden pitoisuuksia plasmassa. Näihin kohonneisiin pitoisuuksiin liittyy vakavien tai hengenvaarallisten haittavaikutusten mahdollisuus. Tällaisia haittavaikutuksia ovat esimerkiksi perifeerinen vasospasmi tai iskemia (esim. dihydroergotamiini, ergotamiini, ergometriini), myopatia, mukaan lukien rabdomyolyyysi (esim. simvastatiini, lovastatiini), ja pidentynyt tai lisääntynyt sedaatio tai hengityslama (esim. suun kautta annettava midatsolaami tai triatsolaami). Genvoya-valmisteen samanaikainen käyttö muiden pääasiassa CYP 3A:n välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa, kuten amiodaronin, kinidiinin, sisapridin, pimotsidin, lurasidonin, alfutsosiinin ja pulmonaalihypertension hoitoon käytettävän sildenafilin kanssa, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Genvoya-valmisteen samanaikainen käyttö joidenkin CYP 3A -entsyymiä indusoivien lääkevalmisteiden, kuten mäkikuisman (*Hypericum perforatum*), rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin, kanssa saattaa pienentää merkittävästi kobisistaatin ja elvitegraviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (ks. kohta 4.3).

Muut yhteisvaikutukset

Kobisistaatti ja tenofoviirialafenamidi eivät ole ihmisen UGT1A1-entsyymien estäjiä *in vitro*. Ei tiedetä, ovatko kobisistaatti, emtrisitabiini tai tenofoviirialafenamidi muiden UGT-entsyymien estäjiä.

Seuraavassa taulukossa 1 esitetään Genvoya-valmisteen aineosien ja mahdollisten samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset (taulukossa ”↑” = suurenee, ”↓” = pienenee, ”↔” = ei muutosta). Kuvatut yhteisvaikutukset perustuvat tutkimuksiin, jotka on tehty Genvoya-valmisteella tai Genvoya-valmisteen aineosilla (elvitegraviirilla, kobisistaatilla, emtrisitabiinilla ja tenofoviirialafenamidilla) erikseen ja/tai yhdistelmänä, tai ne ovat mahdollisia lääkkeiden yhteisvaikutuksia, joita saattaa ilmetä Genvoya-valmistetta käytettäessä.

Taulukko 1: Genvoya-valmisteen yksittäisten aineosien ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ¹	Genvoya-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Sienilääkkeet		

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ¹	Genvoya-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Ketokonatsoli (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)/elvitegraviiri (150 mg kerran vuorokaudessa) ²	<p>Elvitegraviiri: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 67 % C_{max}: ↔</p> <p>Ketokonatsolin ja/tai kobisistaatin pitoisuudet saattavat suurentua, kun niitä käytetään samanaikaisesti Genvoya-valmisteen kanssa.</p>	<p>Kun ketokonatsolia annetaan Genvoya-valmisteen kanssa, ketokonatsolin enimmäisvuorokausiannos saa olla korkeintaan 200 mg/vrk. Käytettäessä näitä lääkkeitä samanaikaisesti on syytä noudattaa varovaisuutta ja kliininen seuranta on suositeltavaa.</p>
Itrakonatsoli ³ Vorikonatsoli ³ Posakonatsoli ³ Flukonatsoli	<p>Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu.</p> <p>Itrakonatsolin, flukonatsolin ja posakonatsolin pitoisuudet saattavat suurentua, kun niitä käytetään samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.</p> <p>Vorikonatsolin pitoisuudet saattavat suurentua tai pienentyä, kun sitä käytetään samanaikaisesti Genvoya-valmisteen kanssa.</p>	<p>Kliinistä seurantaa suositellaan käytettäessä samanaikaisesti Genvoya-valmisteen kanssa. Kun itrakonatsolia käytetään yhdessä Genvoya-valmisteen kanssa, itrakonatsolin enimmäisvuorokausiannos saa olla korkeintaan 200 mg/vrk.</p> <p>On suositeltavaa perustella vorikonatsolin ja Genvoya-valmisteen samanaikainen käyttö arvioimalla hyöty-riskisuhde.</p>
Mykobakteerilääkkeet		
Rifabutiini (150 mg joka toinen päivä)/elvitegraviiri (150 mg kerran vuorokaudessa)/kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)	<p>CYP 3A -entsyymejä voimakkaasti indusoivan rifabutiinin samanaikainen käyttö saattaa merkittävästi pienentää kobisistaatin ja elvitegraviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen.</p> <p>Rifabutiini: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-desasetyylirifabutiini AUC: ↑ 525 % C_{min}: ↑ 394 % C_{max}: ↑ 384 %</p> <p>Elvitegraviiri: AUC: ↓ 21 % C_{min}: ↓ 67 % C_{max}: ↔</p> <p>Kobisistaatti: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 66 % C_{max}: ↔</p>	<p>Genvoya-valmisteen ja rifabutiinin samanaikaista käyttöä ei suositella.</p> <p>Jos tätä yhdistelmää on käytettävä, rifabutiinin suositeltava annos on 150 mg 3 kertaa viikossa tiettyinä päivinä (esimerkiksi maanantai-keskiviikko-perjantai). Rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten, kuten neutropenian ja uveitin, tehostettu seuranta on aiheellista, koska desasetyylirifabutiinialtistuksen odotetaan kasvavan. Rifabutiinin annoksen pienentämistä edelleen ei ole tutkittu. On huomattava, että kaksi kertaa viikossa annettavalla 150 mg:n annoksella ei välttämättä saada optimaalista rifabutiinialtistusta, jolloin riskinä on resistenssin muodostuminen rifamysiinille ja hoidon epäonnistuminen.</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ¹	Genvoya-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Lääkevalmisteet hepatiitti C -viruksen hoitoon		
<p>Ledipasviiri (90 mg kerran vuorokaudessa)/sofosbuviiri (400 mg kerran vuorokaudessa)/elvitegraviiri (150 mg kerran vuorokaudessa)/kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)/emtrisitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa)/tenofoviiralafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa)⁵</p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 93 % C_{max}: ↑ 65 %</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↑ 47 % C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 28 %</p> <p>Sofosbuviirin metaboliitti GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 66 % C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegraviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔</p> <p>Kobisistaatti: AUC: ↑ 53 % C_{min}: ↑ 225 % C_{max}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviiralafenamidi: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p>	<p>Ledipasviirin/sofosbuviirin ja Genvoya-valmisteen annoksia ei tarvitse muuttaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti.</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ¹	Genvoya-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Sofosbuviiri (400 mg kerran vuorokaudessa)/ velpatasviiri (100 mg kerran vuorokaudessa)/ elvitegraviiri (150 mg kerran vuorokaudessa)/ kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)/ emtrisitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa)/ tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa) ⁵	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↑ 37 % C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 58 % C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↑ 50 % C_{min}: ↑ 60 % C_{max}: ↑ 30 %</p> <p>Elvitegraviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Kobisistaatti: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 103 % C_{max}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 20 %</p>	Sofosbuviirin/velpatasviirin ja Genvoya-valmisteen annoksia ei tarvitse muuttaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ¹	Genvoya-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg kerran vuorokaudessa) ⁷ /elvitegraviiri (150 mg kerran vuorokaudessa)/kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)/emtrisitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa)/tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa) ⁵	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 27 % Sofosbuviirin metaboliitti GS-331007: AUC: ↑ 43 % C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 46 % C _{max} : ↔ Voksilapreviiri: AUC: ↑ 171 % C _{min} : ↑ 350 % C _{max} : ↑ 92 % Elvitegraviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 32 % C _{max} : ↔ Kobisistaatti: AUC: ↑ 50 % C _{min} : ↑ 250 % C _{max} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 21 %	Sofosbuviirin/velpatasviirin/voksilapreviirin ja Genvoya-valmisteen annoksia ei tarvitse muuttaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti.
Makrolidiantibiootit		
Klaritromysiini	Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Klaritromysiinin ja/tai kobisistaatin pitoisuudet voivat muuttua, kun niitä käytetään samanaikaisesti Genvoya-valmisteen kanssa.	Klaritromysiinin annostus perustuu potilaan CrCl:ään ja siinä otetaan huomioon kobisistaatin vaikutus CrCl:ään ja seerumin kreatiniiniin (ks. kohta 4.8). Potilaat, joiden CrCl on vähintään 60 ml/min: Klaritromysiinin annosta ei tarvitse muuttaa. Potilaat, joiden CrCl on 30–60 ml/min: Klaritromysiinin annosta on pienennettävä 50 %.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ¹	Genvoya-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Telitromysiini	<p>Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu.</p> <p>Telitromysiinin ja/tai kobisistaatin pitoisuudet voivat muuttua, kun niitä käytetään samanaikaisesti Genvoya-valmisteen kanssa.</p>	Kliinistä seuranta suositellaan käytettäessä samanaikaisesti Genvoya-valmistettä.
<i>KOURISTUSLÄÄKKEET</i>		
<p>Karbamatsepiini (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)/elvitegraviiri (150 mg kerran vuorokaudessa)/kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)</p>	<p>CYP 3A -entsyymejä voimakkaasti indusoivan karbamatsepiinin samanaikainen käyttö saattaa merkittävästi pienentää kobisistaatin pitoisuutta plasmassa.</p> <p>Elvitegraviiri: AUC: ↓ 69 % C_{min}: ↓ 97 % C_{max}: ↓ 45 %</p> <p>Kobisistaatti: AUC: ↓ 84 % C_{min}: ↓ 90 % C_{max}: ↓ 72 %</p> <p>Karbamatsepiini: AUC: ↑ 43 % C_{min}: ↑ 51 % C_{max}: ↑ 40 %</p> <p>Karbamatsepiini-10,11-epoksidi: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 27 %</p>	<p>Karbamatsepiini pienentää elvitegraviirin ja kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen. Genvoya-valmisteen samanaikainen käyttö karbamatsepiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ¹	Genvoya-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
GLUKOKORTIKOIDIT		
Kaikki kortikosteroidit, lukuun ottamatta iholle annosteltavia valmisteita		
Pääasiassa CYP 3A:n välityksellä metaboloituvat kortikosteroidit (kuten beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni ja triamsinoloni).	<p>Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu.</p> <p>Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua, kun niitä käytetään samanaikaisesti Genvoya-valmisteen kanssa, mikä pienentää kortisolien pitoisuutta seerumissa.</p>	<p>Genvoya-valmisteen samanaikainen käyttö CYP 3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien (esim. flutikasonipropionaatin tai muiden inhaloitavien tai nenään annosteltavien kortikostereoidien) kanssa saattaa suurentaa systeemisten kortikosteroidivaikutusten, kuten Cushingin oireyhtymän ja lisämunaisten toiminnan heikkenemisen, riskiä.</p> <p>CYP 3A:n välityksellä metaboloituvien kortikosteroidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei potilaalle koitua hyöty ole riskejä suurempi. Tällöin potilasta on seurattava systeemisten kortikosteroidivaikutusten varalta. Erityisesti pitkäaikaisessa käytössä on harkittava vaihtoehtoisten, CYP 3A -välitteisestä metaboliasta vähemmän riippuvaisten kortikostereoidien, kuten nenään annosteltavan tai inhaloitavan beklometasonin, käyttöä.</p>
ANTASIDIT		
Magnesiumia/alumiinia sisältävä antasidisuspensio (20 ml:n kerta-annos)/elvitegraviiri (50 mg:n kerta-annos)/ritonaviiri (100 mg:n kerta-annos)	<p>Elvitegraviiri (antasidisuspensio ± 2 tunnin jälkeen): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegraviiri (samanaikainen käyttö): AUC: ↓ 45 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 47 %</p>	<p>Elvitegraviirin pitoisuudet plasmassa ovat pienempiä antasidien käytön yhteydessä, mikä johtuu paikallisesta kompleksinmuodostuksesta ruuansulatuskanavassa, ei pH:n muutoksista mahalaukussa. On suositeltavaa, että Genvoya-valmisteen ja antasidin antamisen välillä on vähintään 4 tuntia.</p> <p>Tietoja muista haponeritystä vähentävistä aineista (esim. H₂-reseptorin antagonisteista ja protonipumpun estäjistä), ks. ”Muilla lääkevalmisteilla tehdyt tutkimukset”.</p>

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ¹	Genvoya-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
<i>RAVINTOLISÄT</i>		
Monivitamiinilisät	Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu.	Koska elvitegraviirin kationisen kompleksinmuodostuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois käytettäessä Genvoya-valmistetta samanaikaisesti monivitamiinilisien kanssa, on suositeltavaa, että Genvoya-valmisteen ja monivitamiinilisien annostuksen välillä on vähintään 4 tuntia.
<i>ORAALISET DIABETESLÄÄKKEET</i>		
Metformiini	Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Kobisistaatti estää reversiibelisti MATE1:tä ja metformiinin pitoisuus saattaa suurentua, kun sitä käytetään samanaikaisesti Genvoya-valmisteen kanssa.	Genvoya-valmistetta käyttävien potilaiden huolellinen seuranta ja metformiiniannoksen muuttaminen on suositeltavaa.
<i>NARKOOTTISET KIPULÄÄKKEET</i>		
Metadoni (80–120 mg)/elvitegraviiri (150 mg kerran vuorokaudessa)/kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)	Metadoni: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Kobisistaatti: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegraviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Metadoniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Buprenorfiini/naloksoni (16/4–24/6 mg)/elvitegraviiri (150 mg kerran vuorokaudessa)/kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)	Buprenorfiini: AUC: ↑ 35 % C _{min} : ↑ 66 % C _{max} : ↑ 12 % Naloksoni: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 % Kobisistaatti: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegraviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Buprenorfiini-/naloksoniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ¹	Genvoya-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
EHKÄISYTABLETIT		
Drospirenoni/etinyyliestradioli (3 mg/0,02 mg:n kerta-annos)/ kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)	Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen kanssa ei ole tutkittu. <i>Oletettu:</i> Drospirenoni: AUC: ↑	Drospirenonin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, jos sitä annetaan samanaikaisesti kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa. Kliinistä seuranta suositellaan mahdollisen hyperkalemian varalta.
Norgestimaatti (0,180/0,215/0,250 mg kerran vuorokaudessa)/etinyyliestradioli (0,025 mg kerran vuorokaudessa)/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi (200/25 mg kerran vuorokaudessa) ⁶	Norelgestromiini: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestreeli: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinyyliestradioli: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Käytettäessä Genvoya-valmistetta samanaikaisesti hormonaalisen ehkäisyvalmisteen kanssa on noudatettava varovaisuutta. Hormonaalisessa ehkäisyvalmisteen on oltava vähintään 30 µg etinyleeniestradiolia ja siinä on oltava progestogeenina drospirenonia tai norgestimaattia tai potilaiden on käytettävä vaihtoehtoisia luotettavaa ehkäisy menetelmää (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
Norgestimaatti (0,180/0,215 mg kerran vuorokaudessa)/ etinyyliestradioli (0,025 mg kerran vuorokaudessa)/elvitegraviiri (150 mg kerran vuorokaudessa)/ kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa) ⁴	Norgestimaatti: AUC: ↑ 126 % C _{min} : ↑ 167 % C _{max} : ↑ 108 % Etinyyliestradioli: AUC: ↓ 25 % C _{min} : ↓ 44 % C _{max} : ↔ Elvitegraviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Progestogeenialtistuksen huomattavan suurenemisen pitkäaikaisia vaikutuksia ei tunneta.
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Digoksiini (0,5 mg:n kerta-annos)/ kobisistaatti (150 mg:n toistuvat annokset)	Digoksiini: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41 %	Kun digoksiinia käytetään yhdessä Genvoya-valmisteen kanssa, digoksiiniarvojen seuranta on suositeltavaa.
Disopyramidi Flekainidi Systeeminen lidokaiini Meksiletiini Propafenoni	Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Näiden rytmihäiriö lääkkeiden pitoisuudet saattavat suurentua, kun niitä käytetään samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	Genvoya-valmisteen kanssa käytettäessä on noudatettava varovaisuutta ja kliininen seuranta on suositeltavaa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ¹	Genvoya-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
VERENPAINELÄÄKKEET		
Metoprololi Timololi	Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Beetasalpaajien pitoisuudet saattavat suurentua, kun niitä käytetään samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	Kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Genvoya-valmisteen kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa ja annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.
Amlodipiini Diltiatseemi Felodipiini Nikardipiini Nifedipiini Verapamiili	Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Kalsiumkanavan salpaajien pitoisuudet saattavat suurentua, kun niitä käytetään samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten kliinistä seurantaa suositellaan, kun näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti Genvoya-valmisteen kanssa.
ENDOTELIINIRESEPTORiantAGONISTIT		
Bosentaani	Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö Genvoya-valmisteen kanssa saattaa pienentää elvitegraviiri- ja/tai kobisistaattialtistuksia ja johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen.	Vaihtoehtoisia endoteliinireseptoriantagonisteja voidaan harkita.
ANTIAGOAGULANTIT		
Dabigatraani	Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö Genvoya-valmisteen kanssa saattaa suurentaa dabigatraanin pitoisuuksia plasmassa, jolloin vaikutukset ovat samankaltaisia kuin havaitaan muiden voimakkaiden P-gp:n estäjien käytön yhteydessä.	Genvoya-valmisteen samanaikainen käyttö dabigatraanin kanssa on vasta-aiheista.
Apiksabaani Rivaroksabaani Edoksabaani	Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö Genvoya-valmisteen kanssa saattaa suurentaa suorien antikoagulanttien pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa suurentaa verenvuotoriskiä.	Apiksabaanin, rivaroksabaanin tai edoksabaanin samanaikaista käyttöä Genvoya-valmisteen kanssa ei suositella.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ¹	Genvoya-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Varfariini	<p>Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu.</p> <p>Samanaikainen käyttö Genvoya-valmisteen kanssa saattaa vaikuttaa varfariinin pitoisuuksiin.</p>	On suositeltavaa seurata INR-arvoja (<i>international normalised ratio</i>) käytettäessä samanaikaisesti Genvoya-valmisteen kanssa. INR-arvojen seurantaa on jatkettava ensimmäisten viikkojen ajan Genvoya-hoidon lopettamisen jälkeen.
INHALOITAVA BEETA-AGONISTI		
Salmeteroli	<p>Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu.</p> <p>Samanaikainen käyttö Genvoya-valmisteen kanssa saattaa suurentaa salmeterolin pitoisuuksia plasmassa, mihin liittyy vakavien tai hengenvaarallisten haittavaikutusten mahdollisuus.</p>	Salmeterolin ja Genvoya-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella.
HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Rosuvastatiini (10 mg:n kertaannos)/elvitegraviiri (150 mg kerran vuorokaudessa)/kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)	<p>Elvitegraviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rosuvastatiini: AUC: ↑ 38 % C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 89 %</p>	Rosuvastatiinin pitoisuudet kohoavat ohimenevästi annettaessa elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa. Annosmuutokset eivät ole tarpeen annettaessa rosuvastatiinia yhdessä Genvoya-valmisteen kanssa.
Atorvastatiini (10 mg:n kertaannos)/elvitegraviiri (150 mg kerran vuorokaudessa)/kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)/emtrisitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa)/tenofoviiralafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa)	<p>Atorvastatiini: AUC: ↑ 160 % C_{min}: EL C_{max}: ↑ 132 %</p> <p>Elvitegraviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Atorvastatiinin pitoisuus suurenee, kun sitä annetaan samanaikaisesti elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa. Kun Genvoya-valmistetta annetaan samanaikaisesti, on aloitettava pienimmällä mahdollisella atorvastatiiniannoksella ja potilasta on seurattava huolellisesti.
Pitavastatiini	<p>Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu.</p> <p>Pitavastatiinin pitoisuus saattaa suurentua, kun sitä annetaan elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa.</p>	Käytettäessä Genvoya-valmistetta samanaikaisesti pitavastatiinin kanssa on noudatettava varovaisuutta.
Pravastatiini Fluvastatiini	<p>Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu.</p> <p>Näiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien pitoisuuksien odotetaan suurenevan ohimenevästi, kun niitä käytetään elvitegraviirin ja kobisistaatin kanssa.</p>	Annosmuutokset eivät ole tarpeen käytettäessä yhdessä Genvoya-valmisteen kanssa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ¹	Genvoya-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Lovastatiini Simvastatiini	Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu.	Genvoya-valmisteen ja lovastatiinin ja simvastatiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5:N (PDE-5:N) ESTÄJÄT		
Sildenafilii Tadalafiili Vardenafiili	<p>Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu.</p> <p>PDE-5:n estäjät metaboloituvat pääasiassa CYP 3A-entsyymin välityksellä. Samanaikainen käyttö Genvoya-valmisteen kanssa saattaa suurentaa sildenafiliin ja tadalafiilin pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa PDE-5:n estäjiin liittyviin haittavaikutuksiin.</p>	<p>Genvoya-valmisteen ja sildenafiliin samanaikainen käyttö pulmonaalihypertension hoitoon on vasta-aiheista.</p> <p>Käytettäessä Genvoya-valmistetta samanaikaisesti tadalafiilin kanssa pulmonaalihypertension hoitoon on noudatettava varovaisuutta ja harkittava annoksen pienentämistä.</p> <p>On suositeltavaa, että samanaikaisesti Genvoya-valmisteen kanssa annetaan erektiohäiriöiden hoitoon enintään seuraavat kerta-annokset: sildenafilia enintään 25 mg 48 tunnin aikana, vardenafiilia enintään 2,5 mg 72 tunnin aikana tai tadalafiilia enintään 10 mg 72 tunnin aikana.</p>
MASENNUSLÄÄKKEET		
Sertraliini (50 mg:n kerta-annos)/ elvitegraviiri (150 mg kerran vuorokaudessa)/kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa)/ emtrisitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa)/ tenofoviirialafenamidi (10 mg kerran vuorokaudessa) ⁵	<p>Elvitegraviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviirialafenamidi: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sertraliini: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Genvoya-valmisteen samanaikainen käyttö ei vaikuta sertraliinin pitoisuuksiin. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisesti käytettäessä.
Trisykliset masennuslääkkeet (TCA) Tratsodoni Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) Essitalopraami	<p>Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu.</p> <p>Masennuslääkkeiden pitoisuudet saattavat suurentua, kun niitä käytetään samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.</p>	On suositeltavaa titrata masennuslääkkeen annos varovasti ja seurattava sen vastetta.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ¹	Genvoya-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
IMMUUNISALPAAJAT		
Siklosporiini Sirolimuusi Takrolimuusi	Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Näiden immuunisalpaajien pitoisuudet saattavat suurentua, kun niitä käytetään samanaikaisesti kobisistaatin kanssa.	Hoidon seuranta suositellaan käytettäessä samanaikaisesti Genvoya-valmistettä.
SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET		
Buspironi Kloratsepaatti Diatsepaami Estatsolaami Fluratsepaami Loratsepaami Triatsolaami Tsolpideemi	Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Triatsolaami metaboloituu pääasiassa CYP 3A:n välityksellä. Samanaikainen käyttö Genvoya-valmisteen kanssa saattaa suurentaa tämän lääkevalmisteen pitoisuutta plasmassa, mihin liittyy vakavien tai hengenvaarallisten haittavaikutusten mahdollisuus. Muiden bentsodiatsepiinien, mukaan lukien diatsepaami, pitoisuudet saattavat suurentua, kun niitä käytetään yhdessä Genvoya-valmisteen kanssa. Loratsepaamin muiden kuin CYP-välitteisten eliminaatioreittien vuoksi sen ei odoteta vaikuttavan pitoisuuksiin plasmassa, kun sitä käytetään samanaikaisesti Genvoya-valmisteen kanssa.	Genvoya-valmisteen ja triatsolaamin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Annettaessa muiden sedatiivien/unilääkkeiden kanssa annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen ja pitoisuuden seuranta on suositeltavaa.
Suun kautta annettava midatsolaami (2,5 mg:n kerta-annos)/tenofoviirialafenamidi (25 mg kerran vuorokaudessa) Suonensisäisesti annettava midatsolaami (1 mg:n kerta-annos)/tenofoviirialafenamidi (25 mg kerran vuorokaudessa)	Midatsolaami: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Midatsolaami metaboloituu pääasiassa CYP 3A:n välityksellä. Koska Genvoya-valmiste sisältää kobisistaattia, samanaikainen käyttö Genvoya-valmisteen kanssa saattaa suurentaa tämän lääkevalmisteen pitoisuutta plasmassa, mihin liittyy vakavien tai hengenvaarallisten haittavaikutusten mahdollisuus.	Genvoya-valmisteen ja suun kautta annettavan midatsolaamin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna	Vaikutukset lääkevalmisteiden pitoisuuksiin. AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos ¹	Genvoya-valmisteen kanssa samanaikaista käyttöä koskeva suositus
KIHTILÄÄKKEET		
Kolkisiini	Yhteisvaikutuksia Genvoya-valmisteen minkään aineosan kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö Genvoya-valmisteen kanssa saattaa suurentaa tämän lääkevalmisteen pitoisuuksia plasmassa.	Kolkisiinin annoksia saattaa olla tarpeen pienentää. Genvoya-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti kolkisiinin kanssa potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

N/A = ei oleellinen

EL = ei laskettu

¹ Kun tietoja lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksista on saatavilla.

² Näissä tutkimuksissa käytettiin ritonaviirilla tehostettua elvitegraviiria.

³ Nämä lääkevalmisteet kuuluvat luokkaan, jossa on voitu ennustaa samanlaisia yhteisvaikutuksia.

⁴ Tämä tutkimus tehtiin käyttämällä elvitegraviiria/kobisistaattia/emtrisitabiinia/tenofoviiridisoproksiilifumaraattia.

⁵ Tämä tutkimus tehtiin käyttämällä Genvoya-valmistetta.

⁶ Tämä tutkimus tehtiin käyttämällä emtrisitabiinia/tenofoviirialafenamidia.

⁷ Tutkimus tehtiin käyttäen 100 mg:n lisäannosta voksilapreviiria, jotta saavutettaisiin HCV-infektiopotilailla odotettavissa olevat voksilapreviirialtistukset.

Muilla lääkevalmisteilla tehdyt tutkimukset

Genvoya-valmisteella tai Genvoya-valmisteen aineosilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten perusteella kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu eikä niitä uskota ilmenevän Genvoya-valmisteen aineosien ja seuraavien lääkevalmisteiden välillä: entekaviiri, famsikloviiri, ribaviriini, famotidiini ja omepratsoli.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ehkäisy miehillä ja naisilla

Genvoya-hoidon aikana on käytettävä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Raskaus

Genvoya-valmisteella tai sen aineosilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskaana olevilla naisilla. Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) Genvoya-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Laajat tiedot (yli 1 000 altistustapauksesta) emtrisitabiinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät kuitenkaan viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu erikseen annetun elvitegraviirin, kobisistaatin tai emtrisitabiinin suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen liittyviin tekijöihin, tiineyteen, sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Eläimillä tehdyissä tenofoviirialafenamidikokeissa ei ole ilmennyt näyttöä tenofoviirialafenamidin haitallisista vaikutuksista hedelmällisyyteen liittyviin tekijöihin, tiineyteen tai sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3).

On osoitettu, että hoito kobisistaatilla ja elvitegraviirilla toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana johtaa pienentyneeseen elvitegraviirialtistukseen (ks. kohta 5.2). Kobisistaattipitoisuus pienenee eikä sen aikaansaama tehostava vaikutus ole välttämättä riittävä. Merkittävä elvitegraviirialtistuksen pieneneminen saattaa johtaa virologiseen epäonnistumiseen ja äidistä lapsen tapahtuvan HIV-tartunnan suurentuneeseen riskiin. Sen vuoksi Genvoya-hoitoa ei saa aloittaa raskauden aikana, ja Genvoya-hoidon aikana raskaaksi tuleva nainen on siirrettävä saamaan vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö elvitegraviiri, kobisistaatti tai tenofoviirialafenamidi ihmisen rintamaitoon. Emtrisitabiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu, että elvitegraviiri, kobisistaatti ja tenofoviiri erittyvät maitoon.

Ei ole riittävästi tietoja elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviirin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Sen vuoksi Genvoya-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet äidit missään olosuhteissa imetä lapsiaan, jotta HIV:n tarttuminen lapseen voidaan välttää.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa hedelmällisyyttä koskevia tietoja Genvoya-valmisteen käytöstä ihmisille. Eläinkokeissa elvitegraviiri, kobisistaatti, emtrisitabiini ja tenofoviirialafenamidi eivät vaikuttaneet paritteluun tai hedelmällisyyteen liittyviin tekijöihin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille on kerrottava, että Genvoya-hoidon aikana on raportoitu huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusten arviointi perustuu turvallisuustietoihin kaikista vaiheen 2 ja 3 tutkimuksista, joissa 2 396 potilasta sai Genvoya-valmistetta, sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen käyttöön. Useimmin raportoituja haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa olivat viikkoon 144 mennessä pahoinvointi (11 %), ripuli (7 %) ja päänsärky (6 %) (yhdistetyt tiedot vaiheen 3 kliinisistä tutkimuksista GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 Genvoya-valmistetta saaneilla 866 aikuisella potilaalla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 2 elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Taulukko 2: Haittavaikutustaulukko

Esiintyvyys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	
Melko harvinainen:	anemia ¹
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Yleinen:	epänormaalit unet
Melko harvinainen:	itsemurha-ajatukset ja itsemurhayritykset (potilailla, joilla on aiemmin ollut masennusta tai psyykkisiä sairauksia), masennus ²
<i>Hermosto</i>	
Yleinen:	päänsärky, huimaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Hyvin yleinen:	pahoinvointi
Yleinen:	ripuli, oksentelu, vatsakipu, ilmavaivat
Melko harvinainen:	dyspepsia
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
Yleinen:	ihottuma
Melko harvinainen:	angioedeema ^{3,4} , kutina, urtikaria ⁴
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	

Esiintyvyys	Haittavaikutus
Yleinen:	uupumus

- 1 Tätä haittavaikutusta ei havaittu Genvoya-valmisteen vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, vaan se todettiin emtrisitabiiniin kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen, kun emtrisitabiinia käytettiin muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.
- 2 Tätä haittavaikutusta ei havaittu Genvoya-valmisteen vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, vaan se todettiin elvitegraviiriin kliinisissä tutkimuksissa, kun elvitegraviiria käytettiin muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.
- 3 Tämä haittavaikutus todettiin emtrisitabiinia sisältävien valmisteiden seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen.
- 4 Tämä haittavaikutus todettiin tenofoviiralafenamidia sisältävien valmisteiden seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-potilailla CART-hoidon aloitus saattaa laukaista tulehdusreaktion oireettomille tai residuaalisille opportunistisille infektioille. Myös autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on raportoitu; ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee ja tapahtumat saattavat ilmetä useamman kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä tai pitkälle edennyt HIV-infektio tai jotka saavat pitkäaikaista CART-hoitoa. Tapausten esiintymistiheys on tuntematon (ks. kohta 4.4).

Seerumin kreatiniiniarvojen muutokset

Kobisistaatti suurentaa seerumin kreatiniiniarvoa estämällä kreatiniinin erittymistä munuaistiehyistä vaikuttamatta munuaisten glomerulusten toimintaan. Genvoya-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa seerumin kreatiniiniarvot suurensivat hoitoviikkoon 2 mennessä ja ne pysyivät vakaina viikolle 144 asti. Potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, havaittiin $0,04 \pm 0,12$ mg/dl:n ($3,5 \pm 10,6$ $\mu\text{mol/l}$:n) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 144 hoitoviikon jälkeen. Keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta olivat Genvoya-ryhmässä pienempiä kuin ryhmässä, jossa potilaat saivat elvitegraviiria 150 mg/kobisistaattia 150 mg/emtrisitabiinia 200 mg/tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina) 245 mg (E/C/F/TDF), viikolla 144 (ryhmien välinen ero $-0,04$; $p < 0,001$).

Lipidiarvojen muutokset laboratoriotutkimuksissa

Tutkimuksissa, joihin osallistuneet potilaat eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, havaittiin paastolipidien, kuten kokonaiskolesterolin, suoran LDL- (*low-density lipoprotein*) kolesterolin ja HDL- (*high-density lipoprotein*) kolesterolin sekä triglyseridien kohonneita arvoja lähtötilanteeseen nähden molemmissa hoitoryhmissä viikolla 144. Näiden arvojen suurenemisen mediaani lähtötilanteeseen nähden oli suurempi Genvoya-ryhmässä kuin E/C/F/TDF-ryhmässä viikolla 144 ($p < 0,001$ erolle hoitoryhmien välillä kokonaiskolesterolin, suoran LDL- ja HDL-kolesterolin sekä triglyseridien paastoarvojen osalta). Mediaani (Q1, Q3) kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin välisen suhteen muutokselle lähtötilanteeseen nähden viikolla 144 oli $0,2$ ($-0,3$; $0,7$) Genvoya-ryhmässä ja $0,1$ ($-0,4$; $0,6$) E/C/F/TDF-ryhmässä ($p = 0,006$ ryhmien väliselle erolle).

Pediatriset potilaat

Genvoya-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 48 viikon ajan nuorilla, 12 – < 18-vuotiailla HIV-1-infektiopotilailla, jotka painoivat ≥ 35 kg ja jotka joko eivät olleet saaneet aiemmin hoitoa (GS-US-292-0106, $n = 50$) tai joilla oli saavutettu virologinen vaste (GS-US-292-1515, $n = 50$), ja 8 – < 12-vuotiailla lapsilla, jotka painoivat > 25 kg ja joilla oli saavutettu virologinen vaste (GS-US-292-0106, $n = 23$). Genvoya-hoitoa saaneiden pediatristen potilaiden turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuisten turvallisuusprofiili.

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Genvoya-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 248 HIV-1-infektiopotilaalla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa (n = 6) tai jotka olivat saavuttaneet virologisen vasteen (n = 242) ja joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus Cockcroft-Gault-menetelmän avulla [eGFR_{CG}]: 30–69 ml/min), viikkoon 144 asti avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-292-0112). Genvoya-valmisteen turvallisuusprofiili oli lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla samanlainen kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia (ks. kohta 5.1).

Genvoya-valmisteen turvallisuutta arvioitiin viikkoon 48 asti yksihaaraisessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-292-1825) 55:llä virologisen vasteen saavuttaneella HIV-1-infektiopotilaalla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR_{CG} < 15 ml/min) ja jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa. Uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei todettu loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla, jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa ja joille annettiin Genvoya-valmistetta (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio

Genvoya-valmisteen turvallisuutta arvioitiin viikkoon 48 asti 72 potilaalla, joilla oli samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka saivat hoitoa HIV-infektioon, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (GS-US-292-1249), jossa potilaat vaihdettiin toisesta antiretroviraalisesta hoidosta (jossa 69 potilasta 72:sta sai tenofoviirisoproksiilia) Genvoya-hoitoon. Näiden vähäisten tietojen perusteella Genvoya-valmisteen turvallisuusprofiili oli HIV- ja HBV-infektiota sairastavilla potilailla samanlainen kuin potilailla, joilla on vain HIV-1-infektio.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilasta täytyy seurata myrkytysoireiden varalta (ks. kohta 4.8). Genvoya-valmisteen yliannostuksen hoitoon kuuluvat tavanomainen tukihoido, mukaan lukien potilaan peruselintoimintojen tarkkailu ja potilaan kliinisen tilan seuranta.

Koska elvitegraviiri ja kobisistaatti sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin, on epätodennäköistä, että niitä voitaisiin merkittävästi poistaa hemodialyysillä tai peritoneaalidialyysillä. Emtrisitabiinia voidaan poistaa hemodialyysillä, joka poistaa noin 30 % emtrisitabiiniannoksesta 3 tunnin dialyysijakson aikana, joka aloitetaan 1,5 tunnin sisällä emtrisitabiiniannoksen antamisesta. Tenofoviiri poistuu tehokkaasti hemodialyysillä, jolloin sen poistumiskerroin on noin 54 %. Ei ole tietoa siitä, voidaanko emtrisitabiinia tai tenofoviiria poistaa peritoneaalidialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet; HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: J05AR18.

Vaikutusmekanismi

Elvitegraviiri on HIV-1-integraasin säikeen siirron estäjä (INSTI). Integraasi on HIV-1-viruksen koodaama entsyymi, jota tarvitaan viruksen replikaatiossa. Integraasin estäminen estää HIV-1-viruksen deoksiribonukleinihapon (DNA:n) tunkeutumisen isäntäsolun genomin DNA:han, mikä estää HIV-1-proviruksen muodostumisen ja virusinfektion leviämisen.

Kobisistaatti on selektiivinen, mekanismiin perustuva CYP 3A -alaryhmän sytokromi P₄₅₀ (CYP) -entsyymien estäjä. Kun kobisistaatti estää CYP 3A -välitteistä metaboloitumista, sellaisten elvitegraviirin kaltaisten CYP 3A -substraattien systeeminen altistus suurenee, joiden hyötyosuus on vähäinen ja puoliintumisaika lyhyt CYP 3A:sta riippuvaisen metabolian vaikutuksesta.

Emtrisitabiini on nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä (NRTI) ja 2'-deoksisytidiinin nukleosidianalogi. Solun entsyymit fosforyloivat emtrisitabiinin emtrisitabiinitrifosfaatiksi. Emtrisitabiinitrifosfaatti estää HI-viruksen replikaatiota liittymällä viruksen DNA:han HIV:n käänteiskopioijaentsyymien avulla, mikä johtaa DNA-ketjutuksen keskeytymiseen. Emtrisitabiini tehoaa HIV-1-, HIV-2- ja hepatiitti B -viruksiin.

Tenofoviirialafenamidi on nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä (NtRTI) ja tenofoviirin fosfonamidaattiaiholääke (2'-deoksiadenosiinimonofosfaattianalogi). Tenofoviirialafenamidi pystyy siirtymään soluihin läpäisemällä solukalvon. Koska tenofoviirialafenamidi on stabiilimpi plasmassa ja se aktivoituu intrasellulaarisesti katepsiini A:n katalysoiman hydrolyysin ansiosta, tenofoviiri konsentroituu perifeerisen veren mononukleaarisoluihin (lymfosyytit ja muut HI-viruksen kohdesolut mukaan lukien) ja makrofageihin tehokkaammin tenofoviirialafenamidin aktivoituessa kuin tenofoviiridisoproksiilin aktivoituessa. Tämän jälkeen intrasellulaarinen tenofoviiri fosforyloituu farmakologisesti aktiiviseksi tenofoviiridifosfaattimetaboliitiksi. Tenofoviiridifosfaatti estää HI-viruksen replikaatiota liittymällä viruksen DNA:han HIV:n käänteiskopioijaentsyymien avulla, mikä johtaa DNA-ketjutuksen keskeytymiseen. Tenofoviiri tehoaa HIV-1-, HIV-2- ja HBV-viruksiin.

Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Elvitegraviirille, emtrisitabiinille ja tenofoviirialafenamidille on osoitettu synergistinen antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä. Antiviraalinen synergistinen vaikutus säilyi elvitegraviirin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin osalta, kun niitä tutkittiin kobisistaatin läsnä ollessa.

Elvitegraviirin antiviraalinen vaikutus HIV-1:n laboratorio- ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisoluliuissa, monosyytti-/makrofagisoluliuissa ja perifeerisen veren lymfosyyteissä, ja 50 %:sti tehoavan pitoisuuden arvot (EC₅₀-arvot) olivat välillä 0,02–1,7 nM. Elvitegraviirilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelyssä HIV-1:n linjoja A, B, C, D, E, F, G ja O (EC₅₀-arvot olivat 0,1–1,3 nM) ja HIV-2-virusta vastaan (EC₅₀ oli 0,53 nM).

Kobisistaatilla ei ole havaittavaa antiviraalista vaikutusta HIV-1-virusta vastaan, eikä se antagonisoi elvitegraviirin, emtrisitabiinin tai tenofoviirin antiviraalisia vaikutuksia.

Emtrisitabiinin antiviraalinen vaikutus HIV-1:n laboratorio- ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, MAGI-CCR5-solulinjassa ja perifeerisen veren mononukleaarisoluliuissa. Emtrisitabiinin EC₅₀-arvot olivat välillä 0,0013–0,64 µM. Emtrisitabiinilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä HIV-1:n linjoja A, B, C, D, E, F ja G vastaan (EC₅₀-arvot olivat 0,007–0,075 µM), ja sillä osoitettiin olevan kantaspesifinen vaikutus HIV-2-virusta vastaan (EC₅₀-arvot olivat 0,007–1,5 µM).

Tenofoviirialafenamidin antiviraalinen vaikutus HIV-1:n alatyypin B laboratorio- ja kliinisiä isolaatteja vastaan arvioitiin lymfoblastoidisolulinjoissa, perifeerisen veren mononukleaarisoluliuissa, primaareissa monosyytti-/makrofagisoluliuissa ja CD4+-T-lymfosyyteissä. Tenofoviirialafenamidin EC₅₀-arvot olivat 2,0–14,7 nM. Tenofoviirialafenamidilla todettiin antiviraalinen vaikutus soluviljelmässä kaikkia HIV-1-ryhmiä vastaan (M, N ja O), mukaan lukien alatyypit A, B, C, D, E, F

ja G (EC50-arvot olivat 0,10–12,0 nM), ja sillä osoitettiin olevan kantaspesifinen vaikutus HIV-2-virusta vastaan (EC50-arvot olivat 0,91–2,63 nM).

Resistenssi

In vitro

Heikentynyt herkkyys elvitegraviirille liittyy yleisimmin primaarisiin integraasimutaatioihin T66I, E92Q ja Q148R. Muita soluviljelyvalinnassa havaittuja integraasimutaatioita olivat mm. H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q ja R263K. HIV-1-virukselle, jossa oli raltegraviirille valikoituneet substituuotit T66A/K, Q148H/K ja N155H, todettiin ristiresistenssi elvitegraviirille.

Kobisistaatilla ei voida osoittaa mitään *in vitro* -resistenssiä, koska sillä ei ole antiviraalista vaikutusta.

Heikentynyt herkkyys emtrisitabiinille liittyy M184V/I-mutaatioihin HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä.

HIV-1-isolaatit, joiden herkkyys tenofoviirialafenamidille on heikentynyt, ilmentävät K65R-mutaatiota HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä, minkä lisäksi HIV-1:n käänteiskopioijaentsyymissä on havaittu ohimenevästi K70E-mutaatiota. HIV-1-isolaattien, joissa on K65R-mutaatio, herkkyys abakaviirille, emtrisitabiinille, tenofoviirille ja lamivudiinille on hieman heikentynyt.

Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa

Vaiheen 3 tutkimusten GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä ja jotka saivat Genvoya-valmistetta, tehdyssä yhdistetyssä analyysissä suoritettiin genotyypitys plasman HIV-1-isolaateille, jos HIV-1 RNA -määrä oli ≥ 400 kopiota/ml vahvistetun virologisen epäonnistumisen hetkellä, viikolla 144 tai tutkimuslääkkeen käytön ennenaikaisen lopettamisen hetkellä. Viikkoon 144 asti havaittiin yhden tai useamman elvitegraviiri-, emtrisitabiini- tai tenofoviirialafenamidiresistenssiin liittyvän primaarimutaation kehittyminen HIV-1-isolaateissa 12 potilaalla 22 potilaasta, joilla oli arvioitavia genotyypitietoja pareiksi järjestetyistä lähtötilanteen ja epäonnistuneen Genvoya-hoidon isolaateista (12 potilasta 866:sta [1,4 %]), verrattuna 12 potilaaseen 20 potilaasta, joilta saatiin epäonnistuneen hoidon isolaatit ja joilla oli arvioitavia genotyypitietoja E/C/F/TDF-hoitoa saaneessa ryhmässä (12 potilasta 867:sta [1,4 %]). Niillä 12 potilaalla, joille Genvoya-ryhmässä kehittyi resistenssi, HIV-1-isolaateissa ilmaantuneet mutaatiot olivat M184V/I (n = 11) ja K65R/N (n = 2) käänteiskopioijaentsyymissä ja T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) ja N155H (n = 2) integraasissa. Niillä 12 potilaalla, joille E/C/F/TDF-ryhmässä kehittyi resistenssi, HIV-1-isolaateissa ilmaantuneet mutaatiot olivat M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) ja L210W (n = 1) käänteiskopioijaentsyymissä ja E92Q/V (n = 4) ja Q148R (n = 2) ja N155H/S (n = 3) integraasissa. Molempien hoitoryhmien potilailla, joille kehittyi resistenssimutaatioita elvitegraviirille, kehittyi useimmissa HIV-1-isolaateissa resistenssimutaatioita sekä emtrisitabiinille että elvitegraviirille.

Resistenssin lopulliseen analyysiryhmään kuuluvien potilaiden fenotyypianalyysissä Genvoya-ryhmässä 7 potilaalla 22:sta (32 %) oli HIV-1-isolaatteja, joiden herkkyys elvitegraviirille oli heikentynyt, verrattuna E/C/F/TDF-ryhmään, jossa näitä HIV-1-isolaatteja oli 7 potilaalla 20:stä (35 %). Genvoya-ryhmässä 8 potilaalla (36 %) saaduissa HIV-1-isolaateissa oli heikentynyt herkkyys emtrisitabiinille verrattuna E/C/F/TDF-ryhmään, jossa näitä HIV-1-isolaatteja oli 7 potilaalla (35 %). Yhdellä potilaalla Genvoya-ryhmässä (1 potilaalla 22:sta [4,5 %]) ja kahdella potilaalla E/C/F/TDF-ryhmässä (2 potilaalla 20:stä [10 %]) oli heikentynyt herkkyys tenofoviirille.

Potilaat, joilla saavutettiin virologinen vaste

Kliinisessä tutkimuksessa tunnistettiin kolme potilasta, joille oli kehittynyt HIV-1-resistenssi Genvoya-valmisteele (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) viikkoon 96 mennessä. Tutkimukseen osallistui virologisen vasteen saavuttaneita potilaita, jotka vaihtoivat tähän hoitoon emtrisitabiinia/tenofoviirisoproksiilia ja kolmatta lääkeainetta sisältäneestä hoito-ohjelmasta (GS-US-292-0109, n = 959).

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio

Kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli saavutettu virologinen vaste HI-viruksen suhteen ja joilla oli samanaikainen krooninen hepatiitti B -infektio, potilaille annettiin Genvoya-valmistetta 48 viikon ajan (GS-US-292-1249, n = 72). Näistä potilaista 2 oli sopivia resistenssianalyysiin. Näillä 2 potilaalla ei tunnistettu HIV-1:ssä eikä HBV:ssä yhtään aminohapposubstituutiota, joka olisi liittynyt resistenssiin jollekin Genvoya-valmisteen aineosalle.

Ristiresistenssi HIV-1-infektiopotilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa tai joilla oli saavutettu virologinen vaste

Elvitegraviirille resistentillä viruksilla todettiin vaihtelevaa ristiresistenssiä integraasin estäjä (INSTI) raltegraviirille mutaatioiden tyyppin ja lukumäärän mukaan. T66I/A-mutaatioita ilmentävät virukset säilyttävät herkkyuden raltegraviirille, vaikka useimmissa muissa malleissa todettiin herkkyuden raltegraviirille heikentyneen. Elvitegraviiri- tai raltegraviiri-resistenssimutaatioita ilmentävät virukset säilyttävät herkkyuden dolutegraviirille.

Emtrisitabiinille resistentit virukset, joissa oli M184V/I-substituutio, olivat ristiresistenttejä lamivudiinille mutta edelleen herkkiä didanosiinille, stavudiinille, tenofoviirille ja tsidovudiinille.

K65R- ja K70E-mutaatiot heikentävät herkkyyttä abakaviirille, didanosiinille, lamivudiinille, emtrisitabiinille ja tenofoviirille, mutta säilyttävät herkkyuden tsidovudiinille.

Kliiniset tiedot

Potilaat, joilla oli HIV-1-infektio ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa

Tutkimuksissa GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Genvoya-valmistetta (n = 866) kerran vuorokaudessa tai elvitegraviiria 150 mg/kobisistaattia 150 mg/emtrisitabiinia 200 mg/tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) kerran vuorokaudessa. Potilaiden keski-ikä oli 36 vuotta (vaihteluväli 18–76), 85 % oli miehiä, 57 % valkoihoisia, 25 % mustaihoisia ja 10 % aasialaisia. 19 % potilaista määriteltiin latinalaisamerikkalaisiksi. HIV-1 RNA:n lähtötilanteen keskiarvo plasmassa oli 4,5 log₁₀ kopiota/ml (vaihteluväli 1,3–7,0) ja 23 %:lla lähtötilanteen virustaakka oli > 100 000 kopiota/ml. Lähtötilanteen CD4+ -solumäärän keskiarvo oli 427 solua/mm³ (vaihteluväli 0–1 360) ja 13 %:lla potilaista CD4+ -solumäärä oli < 200 solua/mm³.

Genvoya osoittautui tilastollisesti paremmaksi HIV-1 RNA -arvon < 50 kopiota/ml saavuttamisessa verrattuna E/C/F/TDF-hoitoon viikolla 144. Prosentuaalinen ero oli 4,2 % (95 %:n luottamusväli: 0,6–7,8 %). Yhdistetyt hoitotulokset viikoilla 48 ja 144 esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3: Tutkimusten GS-US-292-0104 ja GS-US-292-0111 yhdistetyt virologiset tulokset viikoilla 48 ja 144^{a,b}

	Viikko 48		Viikko 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Hoitojen välinen ero	2,0 % (95 %:n luottamusväli: -0,7–4,7 %)		4,2 % (95 %:n luottamusväli: 0,6–7,8 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 tai 144 aikaikkunassa	4 %	6 %	11 %	16 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml ^e	2 %	4 %	9 %	11 %
Tietoja puuttui aikaikkunanajalta, mutta potilaat käyttivät tutkimuslääkettä	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Niiden potilaiden osuus (%), joilla HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml, alaryhmittäin				
Ikä				
< 50-vuotiaat	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50-vuotiaat	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Sukupuoli				
Mies	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Nainen	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Rotu				
Mustaihoinen	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Muu kuin mustaihoinen	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Lähtötilanteen virustaakka				
≤ 100 000 kopiota/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100 000 kopiota/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
Lähtötilanteen CD4+ -solumäärä				
< 200 solua/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 solua/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
HIV-1 RNA < 20 kopiota/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Hoitojen välinen ero	0,4 % (95 %:n luottamusväli: -3,0–3,8 %)		5,4 % (95 %:n luottamusväli: 1,5–9,2 %)	

E/C/F/TDF = elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti

- a Viikon 48 aikaikkuna sisälsi päivien 294 ja 377 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna), viikon 144 aikaikkuna sisälsi päivien 966 ja 1 049 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).
- b Molemmissa tutkimuksissa potilaat stratifioitiin lähtötilanteen HIV-1 RNA:n mukaan (≤ 100 000 kopiota/ml, > 100 000, ≤ 400 000 kopiota/ml tai > 400 000 kopiota/ml), CD4+ -solumäärän mukaan (< 50 solua/μl, 50–199 solua/μl tai ≥ 200 solua/μl) ja alueen mukaan (Yhdysvallat tai muu kuin Yhdysvallat).
- c Sisälsi potilaat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml viikon 48 tai 144 aikaikkunassa; potilaat, jotka lopettivat hoidon ennen aikaisesti tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi; potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi ja joiden virusarvo lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml.
- d Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi milloin tahansa alkaen päivästä 1 koko aikaikkunan loppuun asti, jos tästä ei saatu virologisia tietoja hoidosta tietyn aikaikkunan aikana.
- e Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi, esim. vetäytyivät tutkimuksesta tai putosivat pois seurannasta.

CD4⁺ -solumäärä suureni lähtötilanteesta keskimäärin 230 solua/mm³ Genvoya-valmisteella hoidetuilla potilailla ja 211 solua/mm³ E/C/F/TDF-valmisteella hoidetuilla potilailla (p = 0,024) viikkoon 48, ja keskimäärin 326 solua/mm³ Genvoya-valmisteella hoidetuilla potilailla ja 305 solua/mm³ E/C/F/TDF-valmisteella hoidetuilla potilailla (p = 0,06) viikkoon 144.

Potilaat, joilla on HIV-1-infektio ja joilla on saavutettu virologinen vaste

Lääkevaihdon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin siirryttäessä joko efavirentsi (EFV)/emtricitabiini (FTC-)/tenofoviiridisoproksiilihoidosta, FTC-/tenofoviiridisoproksiilihoidosta yhdistettynä atatsanaviiriin (tehostettuna joko kobisistaatilla tai ritonaviirilla) tai E/C/F/TDF-hoidosta Genvoya-hoitoon arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa tutkimuksessa GS-US-292-0109, johon osallistui virologisen vasteen saavuttaneita (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) aikuisia, joilla oli HIV-1-infektio (n = 1 436). Potilailta edellytettiin, että heillä oli säilynyt vakaa vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) lähtötilanteen hoito-ohjelmassa vähintään 6 kuukauden ajan ja että heillä oli HIV-1, johon ei sisällynyt resistenssimutaatioita Genvoya-valmisteen millekään aineosalle ennen tutkimukseen osallistumista. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko vaihtamaan Genvoya-hoitoon lähtötilanteessa (n = 959) tai jatkamaan lähtötilanteen antiretroviraalisessa hoito-ohjelmassaan (n = 477). Potilaiden keski-ikä oli 41 vuotta (vaihteluväli 21–77), 89 % oli miehiä, 67 % valkoihaisia ja 19 % mustaihaisia. Lähtötilanteen CD4⁺ -solumäärän keskiarvo oli 697 solua/mm³ (vaihteluväli 79 – 1 951). Potilaat stratifioitiin aikaisemman hoito-ohjelman mukaan. Seulontavaiheessa 42 % potilaista sai FTC-/tenofoviiridisoproksiilivalmistetta ja atatsanaviiria (tehostettuna joko kobisistaatilla tai ritonaviirilla), 32 % potilaista sai E/C/F/TDF-hoitoa ja 26 % potilaista sai EFV-/FTC-/tenofoviiridisoproksiilihoitoa.

Vaihtaminen tenofoviiridisoproksiilipohjaisesta hoito-ohjelmasta Genvoya-hoitoon oli parempi HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml -tason säilyttämisessä verrattuna lähtötilanteen hoito-ohjelmassa pysymiseen (taulukko 4).

Taulukko 4: Tutkimuksen GS-US-292-0109 virologiset tulokset viikoilla 48^a ja 96^b

	Viikko 48		Viikko 96	
	Genvoya (n = 959)	Lähtötilanteen hoito (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Lähtötilanteen hoito (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	97 %	93 %	93 %	89 %
Hoitojen välinen ero	4,1 % (95 %:n luottamusväli: 1,6–6,7 %, p < 0,001 ^c)		3,7 % (95 %:n luottamusväli: 0,4–7,0 %, p < 0,017 ^c)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopiota/ml^d	1 %	1 %	2 %	2 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 / viikon 96 aikaikkunassa	2 %	6 %	5 %	9 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi ^e	1 %	1 %	1 %	3 %
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA - arvo oli < 50 kopiota/ml ^f	1 %	4 %	3 %	6 %
Tietoja puuttui aikaikkunan ajalta, mutta potilaat käyttivät tutkimuslääkettä	0 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Niiden potilaiden osuus (%), joilla HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml, aikaisemman hoito-ohjelman mukaan				
EFV/FTC/tenofoviiridisoproksiili	96 %	90 %	90 %	86 %
FTC/tenofoviiridisoproksiili + tehostettu atatsanaviiri	97 %	92 %	92 %	88 %
E/C/F/TDF	98 %	97 %	96 %	93 %

EFV = efavirentsi; FTC = emtricitabiini;

E/C/F/TDF = elvitegraviiri/kobisistaatti/emtricitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti

a Viikon 48 aikaikkuna sisälsi päivien 294 ja 377 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

- b Viikon 96 aikaikkuna sisälsi päivien 630 ja 713 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).
- c Paremmuustestin p-arvo, jolla verrataan virologista onnistumista prosentuaalisesti, otettiin CMH-testistä stratifioituna aiemman hoito-ohjelman mukaan (EFV/FTC/tenofoviiridisoproksiili, FTC/tenofoviiridisoproksiili + tehostettu atatsanaviiri tai E/C/F/TDF).
- d Sisälsi potilaat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml viikon 48 tai viikon 96 aikaikkunassa; potilaat, jotka lopettivat hoidon ennen aikaisesta tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi; potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi ja joiden virusarvo lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml.
- e Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi milloin tahansa alkaen päivästä 1 koko aikaikkunan loppuun asti, jos tästä ei saatu virologisia tietoja hoidosta tietyn aikaikkunan aikana.
- f Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haittatapahtuman, kuoleman tai tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi, esim. vetäytyivät tutkimuksesta tai putosivat pois seurannasta jne.

HIV-1-infektiota sairastavat potilaat, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta
 Genvoya-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa kliinisessä tutkimuksessa GS-US-292-0112, johon osallistui 242 HIV-1-infektiota sairastavaa potilasta, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR_{CG}: 30–69 ml/min). Potilailla oli saavutettu virologinen vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) vähintään 6 kuukautta ennen Genvoya-hoitoon vaihtamista. Keski-ikä oli 58 vuotta (vaihteluväli 24–82 vuotta) ja potilaista 63 (26 %) oli ≥ 65 -vuotiaita. 79 % oli miehiä, 63 % valkoihoisia, 18 % mustaihoisia ja 14 % aasialaisia. 13 % potilaista määriteltiin latinalaisamerikkalaisiksi. Lähtötilanteessa 80 potilaan (33 %) eGFR_{CG}-arvo oli < 50 ml/min ja 162 potilaan GFR_{CG}-arvo oli ≥ 50 ml/min. Lähtötilanteessa eGFR:n mediaani oli 56 ml/min. Lähtötilanteen CD4+ -solumäärän keskiarvo oli 664 solua/mm³ (vaihteluväli 126 – 1 813).

Viikolla 144 Genvoya-hoitoon vaihtamisen jälkeen 83,1 %:lla potilaista (197/237) HIV-1 RNA oli säilynyt < 50 kopiota/ml.

Genvoya-hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yksihaaraisessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa GS-US-292-1825, johon osallistui 55 HIV-1-infektiota sairastavaa potilasta, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR_{CG} < 15 ml/min) ja jotka olivat saaneet pitkäaikaista hemodialyysihoitoa vähintään 6 kuukauden ajan ennen vaihtamista Genvoya-hoitoon. Potilailla oli saavutettu virologinen vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) vähintään 6 kuukautta ennen hoidon vaihtamista.

Potilaiden keskimääräinen ikä oli 48 vuotta (vaihteluväli 23–64). 76 % oli miehiä, 82 % mustaihoisia ja 18 % valkoihoisia. 15 % potilaista määriteltiin latinalaisamerikkalaisiksi. Lähtötilanteen CD4+-solumäärän keskiarvo oli 545 solua/mm³ (vaihteluväli 205 – 1 473). Viikolla 48 81,8 %:lla potilaista (45/55) HIV-1 RNA -pitoisuus oli edelleen < 50 kopiota/ml Genvoya-hoitoon vaihtamisen jälkeen. Hoitoa vaihtaneilla potilailla ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia laboratorikokeissa todetuissa lipidien paastoarvoissa.

Potilaat, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio

Avoimessa tutkimuksessa GS-US-292-1249 arvioitiin Genvoya-valmisteen tehoa ja turvallisuutta aikuispotilailla, joilla oli samanaikaisesti HIV-1- ja krooninen hepatiitti B -infektio. Yhteensä 69 potilasta 72:sta sai aiemmin tenofoviiridisoproksiilia sisältävää antiretroviraalista hoitoa. Genvoya-hoidon alussa näillä 72 potilaalla oli ollut HIV-suppressio (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) vähintään 6 kuukauden ajan HBV DNA –suppression kanssa tai sitä ilman, ja heillä oli kompensoitunut maksan toiminta. Potilaiden keski-ikä oli 50 vuotta (vaihteluväli 28–67), 92 % potilaista oli miehiä, 69 % valkoihoisia, 18 % mustaihoisia ja 10 % aasialaisia. Lähtötilanteen CD4+-solumäärän keskiarvo oli 636 solua/mm³ (vaihteluväli 263–1 498). 86 %:lla potilaista (62/72) todettiin HBV-suppressio (HBV DNA < 29 ky/ml) ja 42 % potilaista (30/72) oli HBeAg-positiivisia lähtötilanteessa.

Lähtötilanteessa HBeAg-positiivisista potilaista 1/30 (3,3 %) oli saavuttanut serokonversion anti-HBe:ksi viikolla 48. Lähtötilanteessa HBsAg-positiivisista potilaista 3/70 (4,3 %) oli saavuttanut serokonversion anti-HBs:ksi viikolla 48.

Viikolla 48 92 %:lla potilaista (66/72) HIV-1 RNA säilyi tasolla < 50 kopiota/ml sen jälkeen, kun he vaihtoivat Genvoya-valmisteseen. Keskimääräinen CD4+-solumäärän muutos lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 48 oli -2 solua/mm³. 92 %:lla (66 potilaalla 72:sta) HBV DNA oli < 29 ky/ml käytettäessä analyysiä, jossa puuttuva tieto tulkittiin niin, että vastetta ei saavutettu viikolla 48.

62 potilaasta, joilla oli todettu HBV-suppressio lähtötilanteessa, 59:llä suppressio oli säilynyt ja 3 potilaasta puuttui tietoja. 10 potilaasta, joilla ei todettu HBV-suppressiota lähtötilanteessa (HBV DNA \geq 29 ky/ml), seitsemän (7) saavutti suppression, kaksi (2) pysyi havaittavalla tasolla ja 1 potilaasta puuttui tietoja.

Kliinisiä tietoja Genvoya-valmisteen käytöstä potilaille, joilla on samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa, on vain vähän.

Muutokset luun mineraalitiheyttä kuvaavissa arvoissa

Tutkimuksissa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, Genvoya-hoidon yhteydessä luun mineraalitiheys (BMD), mitattuna lonkan (keskimääräinen muutos: -0,8 % vs. -3,4 %, $p < 0,001$) ja lannerangan (keskimääräinen muutos: -0,9 % vs. -3,0 %, $p < 0,001$) DXA-tutkimuksessa, oli pienentynyt E/C/F/TDF-hoitoon verrattuna vähemmän 144 hoitoviikon jälkeen.

BMD:n havaittiin parantuneen 96 viikon jälkeen, kun oli vaihdettu tenofoviiridisoproksiilia sisältävästä hoito-ohjelmasta Genvoya-hoitoon, verrattuna hoito-ohjelmaan, jossa potilaat jatkoivat tenofoviiridisoproksiilin käyttöä.

Muutokset munuaisten toimintaa kuvaavissa arvoissa

Tutkimuksissa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, Genvoya-hoitoon liittyi pienempi vaikutus munuaisten turvallisuusparametreihin (mitattuna 144 hoitoviikon jälkeen glomerulusten laskennallisena suodatusnopeutena Cockcroft-Gault-menetelmän avulla ja virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhteena sekä 96 hoitoviikon jälkeen virtsan albumiinin ja kreatiniinin suhteena) verrattuna E/C/F/TDF-valmisteseen (ks. myös kohta 4.4). 144 hoitoviikon aikana yksikään tutkittava ei keskeyttänyt Genvoya-hoitoa hoidosta johtuvan haittatapahtuman vuoksi, kun taas 12 tutkittavaa keskeytti E/C/F/TDF-hoidon ($p < 0,001$).

Genvoya-hoitoon vaihtaneiden potilaiden munuaisten turvallisuusprofiili oli viikolla 96 parempi kuin potilailla, jotka jatkoivat tenofoviiridisoproksiilia sisältävää hoito-ohjelmaa.

Pediatriset potilaat

Tutkimus GS-US-292-0106

Tutkimuksessa GS-US-292-0106 Genvoya-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa tutkimuksessa HIV-1-infektiota sairastavilla 12 – < 18-vuotiailla nuorilla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa ja jotka painoivat \geq 35 kg (kohortti 1, $n = 50$), sekä 8 – < 12-vuotiailla lapsilla, joilla oli saavutettu virologinen vaste ja jotka painoivat > 25 kg (kohortti 2, $n = 23$).

Potilaiden keski-ikä kohortissa 1 oli 15 vuotta (vaihteluväli 12–17) ja 44 % potilaista oli miespuolisia, 12 % aasialaisia ja 88 % mustaihoisia. Lähtötilanteessa keskimääräinen plasman HIV-1 RNA -pitoisuus oli 4,6 log₁₀ kopiota/ml, CD4+ -solumäärän mediaani oli 456 solua/mm³ (vaihteluväli 95 – 1 110) ja CD4+ -solujen prosentuaalisen osuuden mediaani oli 23 % (vaihteluväli 7–45 %). Kaiken kaikkiaan 22 %:lla potilaista plasman HIV-1 RNA -pitoisuus oli lähtötilanteessa $> 100\ 000$ kopiota/ml.

Viikolla 48 virologisten vasteiden määrä Genvoya-valmistelle nuorilla HIV-1-infektiopotilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, oli samanlainen kuin vasteiden määrä tutkimuksissa, joihin osallistui aikuisia HIV-1-infektiopotilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa. Genvoya-valmisteeella hoidetuista potilaista 92 % (46/50) saavutti HIV-1 RNA -pitoisuuden < 50 kopiota/ml. CD4+ -solumäärä oli suurentunut lähtötilanteesta viikolle 48 keskimäärin 224 solua/mm³. Kolmen potilaan hoito oli virologisesti epäonnistunut viikolla 48; virologista resistenssiä Genvoya-valmistelle ei todettu.

Potilaiden keski-ikä kohortissa 2 oli 10 vuotta (vaihteluväli 8–11 vuotta), keskimääräinen paino lähtötilanteessa oli 32 kg (vaihteluväli 26–58 kg) ja 39 % potilaista oli miespuolisia, 13 % aasialaisia ja 78 % mustaihoisia. Lähtötilanteessa CD4+ -solumäärän mediaani oli 969 solua/mm³ (vaihteluväli 603–1 421) ja CD4+ -solujen prosentuaalisen osuuden mediaani oli 39 % (vaihteluväli 30–51 %).

Genvoya-valmisteseen vaihtamisen jälkeen 100 %:lla (23/23) kohortin 2 potilaista suppressio oli säilynyt (HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml) viikolla 48. Viikolla 48 CD4+ -solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -90 solua/mm³ ja prosentuaalisen osuuden keskimääräinen muutos -1,3 %. Viikkoon 48 mennessä yhdenkään potilaan ei todettu soveltuvan resistenssianalyysiin.

Tutkimus GS-US-292-1515

Tutkimuksessa GS-US-292-1515 Genvoya-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa tutkimuksessa HIV-1-infektiota sairastavilla 12–18-vuotiailla nuorilla, joilla oli saavutettu virologinen vaste ja jotka painoivat ≥ 35 kg (n = 50).

Potilaiden mediaani-ikä tutkimuksessa oli 15 vuotta (vaihteluväli 12–17 vuotta), 64 % potilaista oli naispuolisia ja 98 % oli mustaihoisia. Lähtötilanteessa CD4+ -solumäärän mediaani oli 742 solua/mm³ (vaihteluväli 255 – 1 246) ja CD4+ -solujen prosentuaalisen osuuden mediaani oli 34 % (vaihteluväli 21–53 %).

Genvoya-valmisteseen vaihtamisen jälkeen 90 %:lla (45/50) potilaista suppressio oli säilynyt (HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml) viikolla 48. Viikolla 48 CD4+ -solumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -43 solua/mm³ ja prosentuaalisen osuuden keskimääräinen muutos -0,1 %. Viidellä tutkittavalla ei saavutettu virologista vastetta tutkimuksen päättymiseen mennessä; fenotyyppistä tai genotyyppistä resistenssiä Genvoya-valmisteele ei todettu.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Genvoya-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatriksen potilasryhmän hoidossa ihmisen HIV-1-infektiossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sen jälkeen, kun valmistetta oli annettu suun kautta ruuan kanssa potilaille, joilla oli HIV-1-infektio, huippupitoisuudet plasmassa havaittiin elvitegraviirilla noin 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen, kobisistaatilla 3 tuntia annoksen ottamisen jälkeen, emtrisitabiinilla 3 tuntia annoksen ottamisen jälkeen ja tenofoviiralafenamidilla 1 tunti annoksen ottamisen jälkeen. Vakaan tilan keskimääräinen C_{max} , AUC_{tau} ja C_{trough} (keskiarvo \pm keskihajonta) potilaille, joilla oli HIV-1-infektio, olivat elvitegraviirilla $1,7 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ja $0,45 \pm 0,26$ $\mu\text{g/ml}$, jolloin inhibitoriseksi osamääräksi saadaan ~ 10 (C_{trough} -arvon suhde proteiineihin sitoutumisen suhteen korjattuun IC95-arvoon villin tyypin HIV-1-viruskannalle). Vastaavat vakaan tilan keskimääräiset C_{max} , AUC_{tau} ja C_{trough} (keskiarvo \pm keskihajonta) olivat kobisistaatilla $1,1 \pm 0,40$ $\mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ja $0,05 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ ja emtrisitabiinilla $1,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ja $0,14 \pm 0,25$ $\mu\text{g/ml}$. Vakaan tilan keskimääräinen C_{max} ja AUC_{tau} olivat tenofoviiralafenamidilla $0,16 \pm 0,08$ $\mu\text{g/ml}$ ja $0,21 \pm 0,15$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Kun elvitegraviiri annettiin kevyen aterian yhteydessä, C_{max} suureni 22 % ja AUC suureni 36 %, ja kun elvitegraviiri annettiin runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä, C_{max} suureni 56 % ja AUC suureni 91 % verrattuna tyhjään mahaan antamiseen. Kevyt ateriat eivät vaikuttaneet kobisistaattialtistuksiin, ja vaikka runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä annettuna kobisistaatin C_{max} - ja AUC-arvot pienenevät hieman (24 % ja 18 %), sen elvitegraviiria farmakologisesti tehostavassa vaikutuksessa ei havaittu eroja. Emtrisitabiinialtistukset eivät muuttuneet kevyen tai runsasrasvaisen aterian yhteydessä. Tyhjään mahaan antamiseen verrattuna Genvoya-valmisteen antaminen kevyen aterian yhteydessä (~ 400 kcal, 20 % rasvaa) tai runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä (~ 800 kcal, 50 % rasvaa) ei vaikuttanut kokonaisten tenofoviiralafenamidialtistuksiin kliinisesti merkittävästi (AUC oli noin 15 % suurempi kevyen aterian yhteydessä ja 18 % suurempi runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä verrattuna tyhjään mahaan antamiseen).

Jakautuminen

Elvitegraviiri sitoutuu 98–99-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin ja on lääkepitoisuudesta riippumatonta välillä 1 ng/ml – 1,6 µg/ml. Plasman ja veren lääkepitoisuuden keskimääräinen suhde oli 1,37.

Kobisistaatti sitoutuu 97–98-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin ja plasman ja veren lääkepitoisuuden keskimääräinen suhde oli 2.

Emtrisitabiinin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* oli < 4 % ja pitoisuudesta riippumatonta välillä 0,02–200 µg/ml. Kun huippupitoisuus plasmassa oli saavutettu, plasman ja veren lääkepitoisuuden suhde oli keskimäärin ~ 1,0, ja siemennesteen ja plasman lääkepitoisuuden suhde oli keskimäärin ~ 4,0.

Tenofoviirin sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro* on < 0,7 % ja pitoisuudesta riippumatonta välillä 0,01–25 µg/ml. Kliinisten tutkimusten aikana kerätyissä näytteissä tenofoviirialafenamidi sitoutui ihmisen plasman proteiineihin *ex vivo* noin 80-prosenttisesti.

Biotransformaatio

Elvitegraviiri metaboloituu ensisijaisesti hapettumalla CYP 3A:n välityksellä ja toissijaisesti se glukuronidoiduu UGT1A1/3-entsyymien välityksellä. Tehostetun [¹⁴C]-elvitegraviirin suun kautta antamisen jälkeen elvitegraviiri oli pääasiallinen yhdiste plasmassa, ~ 94 % plasman radioaktiivisuudesta liittyi elvitegraviiriin. Aromaattisia ja alifaattisia hydroksylaation tai glukuronidaation kautta muodostuneita metaboliitteja esiintyy hyvin pieninä pitoisuuksina, ja niiden antiviraalinen vaikutus HIV-1-virukseen on huomattavasti pienempi eikä niillä ole osuutta elvitegraviirin antiviraaliseen kokonaisvaikutukseen.

Kobisistaatti metaboloituu CYP 3A- (pääreitti) ja/tai CYP 2D6 -välitteisen (sivureitti) hapettumisen kautta eikä se glukuronidoidu. [¹⁴C]-kobisistaatin suun kautta antamisen jälkeen 99 % plasman radioaktiivisuudesta liittyi muuttumattomaan kobisistaattiin.

In vitro -tutkimusten mukaan emtrisitabiini ei ole ihmisen CYP-entsyymien estäjä. [¹⁴C]-emtrisitabiinin antamisen jälkeen koko emtrisitabiiniannos erittyi virtsaan (~ 86 %) ja ulosteeseen (~ 14 %). 13 % emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena oletettuna metaboliittina. Emtrisitabiinin biotransformaatio käsittää tioliosan hapettumisen, jolloin muodostuu 3'-sulfoksididiastereomeerejä (~ 9 % annoksesta), ja konjugaation glukuronihapon kanssa, jolloin muodostuu 2'-O-glukuronidia (~ 4 % annoksesta). Muita metaboliitteja ei ollut tunnistettavissa.

Tenofoviirialafenamidin tärkein eliminaatioreitti ihmisillä on metabolia, jonka osuus suun kautta otetusta annoksesta on noin > 80 %. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että tenofoviirialafenamidi metaboloituu tenofoviiriksi (päämetaboliitti) katepsiini A:n vaikutuksesta perifeerisen veren mononuklearisoluissa (lymfosyytit ja muut HI-viruksen kohdesolut mukaan lukien) ja makrofageissa; ja karboksyyliesteri-1:n vaikutuksesta maksasoluissa. *In vivo* tenofoviirialafenamidi hydrolysoituu solujen sisällä, jolloin muodostuu tenofoviiria (päämetaboliitti), joka fosforyloituu vaikuttavaksi metaboliitiksi, tenofoviiridifosfaatiksi. Ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Genvoya-valmisteen sisältämä, suun kautta otettu 10 mg:n tenofoviirialafenamidiannos johti tenofoviiridifosfaattipitoisuuksiin, jotka olivat > 4 kertaa suuremmat perifeerisen veren mononuklearisoluissa, ja tenofoviiripitoisuuksiin, jotka olivat > 90 % pienemmät plasmassa, verrattuna E/C/F/TDF:n sisältämään, suun kautta annettavaan 245 mg:n tenofoviiridisoproksiiliannokseen (fumaraattina).

Tenofoviirialafenamidi ei metaboloitu *in vitro* entsyymien CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19 tai CYP 2D6 välityksellä. Tenofoviirialafenamidi metaboloituu erittäin vähäisesti CYP 3A4:n välityksellä. Tutkimuksessa samanaikainen käyttö kohtalaisesti CYP 3A:ta indusoivan efavirensin kanssa ei vaikuttanut merkittävästi tenofoviirialafenamidialtistukseen. Tenofoviirialafenamidin antamisen jälkeen [¹⁴C]-radioaktiivisuudella oli plasmassa ajasta riippuvainen

profiili, ja tenofoviirialafenamidia esiintyi runsaimmin ensimmäisten tuntien aikana ja virtsahappoa sen jälkeen.

Eliminaatio

Kun [¹⁴C]-elvitegraviiria/ritonaviiria annettiin suun kautta, 94,8 % annoksesta erittyi ulosteeseen, mikä vastaa elvitegraviirin erittymistä maksan ja sapen kautta. Annetusta annoksesta 6,7 % erittyi virtsaan. Elvitegraviirin terminaalisen puoliintumisajan mediaani plasmassa E/C/F/TDF-valmisteen antamisen jälkeen oli noin 12,9 tuntia.

Kun [¹⁴C]-kobisistaattia annettiin suun kautta, 86 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja 8,2 % virtsaan. Kobisistaatin terminaalisen puoliintumisajan mediaani plasmassa E/C/F/TDF-valmisteen antamisen jälkeen oli noin 3,5 tuntia ja tällöin kobisistaattialtistukset aikaansaavat elvitegraviirin C_{trough}-arvon, joka on noin 10 kertaa suurempi kuin proteiineihin sitoutumisen suhteen korjattu IC₉₅-arvo villin tyypin HIV-1-viruskannalle.

Emtrisitabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta, ja koko annos erittyy virtsaan (noin 86 %) ja ulosteeseen (noin 14 %). 13 % emtrisitabiiniannoksesta erittyi virtsaan kolmena metaboliittina. Emtrisitabiinin systeeminen puhdistuma oli keskimäärin 307 ml/min. Suun kautta antamisen jälkeen emtrisitabiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 10 tuntia.

Muuttumaton tenofoviirialafenamidi erittyy vähäisemmin munuaisten kautta; tätä reittiä < 1 % annoksesta poistuu virtsaan. Tenofoviirialafenamidi eliminoituu pääasiassa tenofoviiriksi metaboloitumisensa jälkeen. Tenofoviirialafenamidin puoliintumisajan mediaani plasmassa on 0,51 tuntia ja tenofoviirin vastaavasti 32,37 tuntia. Tenofoviiri poistuu elimistöstä munuaisten kautta sekä glomerulussuodatuksella että aktiivisella tubulaarisella erityksellä.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Ikä, sukupuoli ja etninen tausta

Sukupuolesta tai etnisestä taustasta johtuvia kliinisesti merkityksellisiä farmakokineettisiä eroavaisuuksia ei ole todettu kobisistaatilla tehostetulla elvitegraviirilla, kobisistaatilla, emtrisitabiinilla tai tenofoviirialafenamidilla.

24 nuorella potilaalla, jotka olivat iältään 12 – < 18-vuotiaita ja jotka saivat Genvoya-valmistetta tutkimuksessa GS-US-292-0106, saavutetut elvitegraviiri-, kobisistaatti-, emtrisitabiini-, tenofoviiri- ja tenofoviirialafenamidialtistukset olivat samanlaisia kuin Genvoya-valmisteen annon jälkeen saavutetut altistukset aikuisilla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa (taulukko 5).

Taulukko 5: Elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin, tenofoviirin ja tenofoviirialafenamidin farmakokinetiikka nuorilla ja aikuisilla, jotka eivät ole saaneet aiemmin antiretroviraalista hoitoa

	12 – < 18-vuotiaat, ≥ 35 kg painavat nuoret					Aikuiset				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	EVG ^e	COBI ^c	FTC ^e	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•h/ml)	23 840,1 (25,5)	8 240,8 (36,1) ^b	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	22 797,0 (34,7)	9 459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	2 229,6 (19,2)	1 202,4 (35,0)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 113,1 (33,7)	1 450,3 (28,4)	2 056,3 (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	N/A	10,0 (19,6)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

EVG = elvitegraviiri; COBI = kobisistaatti; FTC = emtrisitabiini; TAF = tenofoviirialafenamidifumaraatti; TFV = tenofoviiri
N/A = ei oleellinen

Tiedot on ilmoitettu keskiarvoina (% CV).

a n = 24 nuorta

b n = 23 nuorta

c AUC_{last}

d n = 15 nuorta

e n = 19 aikuista

f n = 539 (TAF) tai 841 (TFV) aikuista

Saavutetut keskimääräiset alvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin, tenofoviirin ja tenofoviirialafenamidin altistukset lapsilla, jotka olivat iältään 8 – < 12-vuotiaita (> 25 kg; n = 23) ja jotka saivat Genvoya-valmistetta GS-US-292-0106-tutkimuksessa, olivat suurempia (20–80 %) kuin aikuisilla saavutetut keskimääräiset altistukset (Taulukko 6).

Taulukko 6: Elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin, tenofoviirin ja tenofoviirialafenamidin farmakokinetiikka lapsilla ja aikuisilla, joilla on saavutettu virologinen vaste

	8 – < 12-vuotiaat lapset, > 25 kg					Aikuiset				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^a	TFV ^a	EVG ^e	COBI ^c	FTC ^e	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•h/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)	9 459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	3 055,2 (38,7)	2 079,4 (46,7)	3 397,4 (27,0)	313,3 (61,2)	26,1 (20,8)	2 113,1 (33,7)	1 450,3 (28,4)	2 056,3 (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)	N/A	15,1 (24,9)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

EVG = elvitegraviiri; COBI = kobisistaatti; FTC = emtrisitabiini; TAF = tenofoviirialafenamidifumaraatti; TFV = tenofoviiri
N/A = ei oleellinen

Tiedot on ilmoitettu keskiarvoina (% CV).

a n = 23 lasta

b n = 22 lasta

c n = 20 lasta

d AUC_{last}

e n = 19 aikuista

f n = 539 (TAF) tai 841 (TFV) aikuista

Munuaisten vajaatoiminta

Elvitegraviirin, kobisistaatin, tenofoviirialafenamidin tai tenofoviirin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja terveiden tutkittavien ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen CrCl ≥ 15 ml/min ja < 30 ml/min) sairastavien potilaiden välillä kobisistaatilla tehostettua elvitegraviiria tai vastaavasti tenofoviirialafenamidia koskevissa vaiheen 1 tutkimuksissa. Erillisessä vaiheen 1 tutkimuksessa, jossa tutkittiin vain emtrisitabiinia, keskimääräinen systeeminen emtrisitabiinialtistus oli suurempi potilailla, jotka sairastivat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml), verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli

normaalia (11,8 µg•h/ml). Genvoya-valmisteen turvallisuutta ei ole varmistettu potilailla, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen CrCl ≥ 15 ml/min ja < 30 ml/min).

Emtrisitabiini- ja tenofoviirialtistukset olivat merkittävästi suuremmat 12 potilaalla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl < 15 ml/min), jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa ja joille annettiin Genvoya-valmistetta tutkimuksessa GS-US-292-1825, kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa, ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja elvitegraviirin, kobisistaatin tai tenofoviirialafenamidin farmakokinetiikassa verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei todettu loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla, jotka saivat pitkäaikaista hemodialyysihoitoa ja joille annettiin Genvoya-valmistetta (ks. kohta 4.8).

Elvitegraviiria, kobisistaattia, emtrisitabiinia tai tenofoviirialafenamidia koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole olemassa potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (laskennallinen CrCl < 15 ml/min) ja jotka eivät saa pitkäaikaista hemodialyysihoitoa. Elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin turvallisuutta ei ole varmistettu näillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Sekä elvitegraviiri että kobisistaatti metaboloituvat ja eliminoituvat pääasiassa maksan kautta. Kobisistaatilla tehostetun elvitegraviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, mutta joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B). Elvitegraviirin tai kobisistaatin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja sellaisten tutkittavien välillä, joiden maksa toimi normaalisti. Vaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka C) vaikutusta elvitegraviirin tai kobisistaatin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Emtrisitabiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Emtrisitabiini ei kuitenkaan metaboloidu merkittävästi maksan entsyymien välityksellä, joten maksan vajaatoiminnan vaikutuksen pitäisi olla vähäinen.

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei havaittu tenofoviirialafenamidin tai sen metaboliitin tenofoviirin farmakokinetiikassa kliinisesti merkityksellisiä muutoksia. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, tenofoviirialafenamidin ja tenofoviirin kokonaispitoisuudet plasmassa ovat pienempiä kuin tutkittavilla, joilla maksa toimii normaalisti. Kun mitatut arvot korjataan proteiineihin sitoutumisen suhteen, tenofoviirialafenamidin sitoutumattomat (vapaat) pitoisuudet plasmassa ovat samansuuruisia potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja potilailla, joiden maksa toimii normaalisti.

Samanaikainen hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C -infektio

Emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin farmakokinetiikkaa ei ole täysin selvitetty potilailla, joilla on samanaikaisesti hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C -virus. Populaatiofarmakokineettisestä analyysistä saadut niukat tiedot (n = 24) osoittivat, että samanaikaisella hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C -infektiolla ei ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta altistukseen tehostetulle elvitegraviirille.

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Prospektiivisen tutkimuksen (IMPAACT P1026s) raportoidut tulokset osoittivat, että kobisistaattia ja elvitegraviiria sisältävien hoitojen käyttö raskauden aikana johti pienentyneisiin elvitegraviiri- ja kobisistaattialtistuksiin (taulukko 7).

Taulukko 7: Elvitegraviirin ja kobisistaatin farmakokineettisten parametrien muutokset IMPAACT P1026s -tutkimuksessa naisilla, jotka saivat kobisistaattia ja elvitegraviiria sisältävää hoitoa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna synnytyksen jälkeisiin parittaisiin tietoihin

Vertailu synnytyksen jälkeisiin parittaisiin tietoihin, n	Elvitegraviirin farmakokineettisten parametrien keskimääräiset muutokset, % ^a			Kobisistaatin farmakokineettisten parametrien keskimääräiset muutokset, % ^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 = toinen raskauskolmannes; 3T = kolmas raskauskolmannes; PP = synnytyksen jälkeen

a parittaiset vertailut

b p < 0,10 verrattuna synnytyksen jälkeisiin tietoihin

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Elvitegraviiri oli negatiivinen bakteereilla *in vitro* tehdyssä mutageenisuustestissä (Amesin testi) ja negatiivinen rotalla *in vivo* tehdyssä mikrotumatestissä enintään 2 000 mg/kg:n annoksilla. *In vitro* tehdyssä kromosomipoikkeavuustestissä elvitegraviiri oli negatiivinen metabolisen aktivaation yhteydessä; yksiselitteinen vaste kuitenkin havaittiin ilman aktivaatiota.

Kobisistaatti ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuusmäärytyksissä. Kaneilla tehtyjen *ex vivo* -tutkimusten ja koirilla tehtyjen *in vivo* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että kobisistaatilla on vähäinen kyky QT-ajan pidentämiseen ja että se voi hieman pidentää PR-väliä ja heikentää vasemman kammion toimintaa pitoisuuksina, jotka ovat vähintään 11-kertaisia ihmisen saamaan altistukseen nähden käytettäessä suositeltua 150 mg:n vuorokausiannosta. 35 terveellä tutkittavalla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa lähtötilanteessa otettiin sydäimestä kaikukuva, ja kun tutkittavat olivat saaneet 150 mg kobisistaattia kerran vuorokaudessa vähintään 15 päivän ajan, vasemman kammion toiminnassa ei todettu kliinisesti merkittäviä muutoksia.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä kobisistaatin lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia paritteluun, hedelmällisyyteen, tiineyteen tai sikiöön liittyviin tekijöihin. Rotilla havaittiin kuitenkin lisääntynyttä implantaation jälkeistä sikiökuolleisuutta ja sikiön painon vähenemistä, joka liittyi emojen painon merkittävään laskuun annoksella 125 mg/kg/vrk.

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien, emtrisitabiinilla tehtyjen konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Elvitegraviiri, kobisistaatti ja emtrisitabiini ovat kaikki osoittaneet lievää karsinogeenisuutta hiirillä ja rotilla.

Rotilla ja koirilla tehdyissä ei-kliinisissä tenofoviirialafenamiditutkimuksissa ilmeni, että luusto ja munuaiset ovat toksisuuden ensisijaiset kohde-elimet. Luustotoksisuus on havaittu pienentyneenä luun mineraalitiheytenä rotilla ja koirilla tenofoviirialtistuksilla, jotka olivat vähintään neljä kertaa suurempia kuin Genvoya-valmisteiden annon jälkeen odotetut altistukset. Koirien silmissä havaittiin hyvin vähäinen histiosyytti-infiltraatio tenofoviirialafenamidialtistuksen ollessa noin 4 kertaa suurempi ja tenofoviirialtistuksen ollessa noin 17 kertaa suurempi kuin Genvoya-valmisteiden annon jälkeen odotetut altistukset.

Tenofoviirialafenamidi ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen tavanomaisissa genotoksisuusmäärytyksissä.

Koska tenofoviirialtistus on rotilla ja hiirillä tenofoviirialafenamidin annon jälkeen pienempi tenofoviiridisoproksiiliin verrattuna, karsinogeenisuustutkimukset ja rotan peri-postnataalin tutkimus tehtiin vain tenofoviiridisoproksiililla. Karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt mitään vaikutuksia paritteluun, hedelmällisyyteen, tiineyteen tai sikiöön liittyviin tekijöihin. Tenofoviiridisoproksiili kuitenkin vähensi poikasten elinkykyisyysindeksiä ja painoa peri-postnataalisessa toksisuustutkimuksessa emolle toksisilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosi (monohydraattina)
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Hydroksipropyyliselluloosa
Piidioksidi
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Polyetyleeniglykoli (E1521)
Talkki (E553b)
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki varustettuna polypropeenista valmistetulla lapsiturvallisella kierrekorkilla, joka on tiivistetty induktioaktivoitulla alumiinikalvotiivisteellä. Purkissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia. Kukin purkki sisältää silikageelikuivausainetta ja polyesteripehmusteen.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot: ulkopakkaus, jossa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja ulkopakkaus, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia).

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1061/001
EU/1/15/1061/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19 marraskuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA PAKKAUKSEN MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg elvitegraviiria, 150 mg kobisistaattia ja 200 mg emtrisitabiinia sekä tenofoviirialafenamidifumaraattia, joka vastaa 10 mg tenofoviirialafenamidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia, ks. pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
30 tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia)
90 tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. **Pidä purkki tiiviisti suljettuna.**

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1061/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1061/002 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Genvoya [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. [vain ulkopakkauksessa]

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}
[vain ulkopakkauksessa]

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviirialafenamidi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Genvoya on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Genvoya-valmistetta
3. Miten Genvoya-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Genvoya-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Jos lapsellesi on määrätty Genvoya-valmistetta, on huomioitava, että kaikki tässä pakkausselosteessa kerrottu tieto on suunnattu lapsellesi (eli sinuttelu ei viittaa sinuun vaan lapseesi).

1. Mitä Genvoya on ja mihin sitä käytetään

Genvoya sisältää neljää vaikuttavaa ainetta:

- **elvitegraviiri**, retroviruslääke, joka kuuluu integraasin estäjiin
- **kobisistaatti**, joka tehostaa elvitegraviirin vaikutuksia (parantaa sen farmakokinetiikkaa)
- **emtrisitabiini**, retroviruslääke, joka kuuluu nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiin (NRTI)
- **tenofoviirialafenamidi**, retroviruslääke, joka kuuluu nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiin (NtRTI)

Genvoya (yksi tabletti) on tarkoitettu **ihmisen immuunikatovirus 1 -infektion (HIV-1) hoitoon** aikuisille, nuorille ja vähintään 6 vuoden ikäisille lapsille, jotka painavat vähintään 25 kg.

Genvoya vähentää HIV:n määrää elimistössä. Tämä parantaa immuunijärjestelmää ja pienentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien kehittymisen riskiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Genvoya-valmistetta

Älä ota Genvoya-valmistetta:

- jos olet allerginen elvitegraviirille, kobisistaatille, emtrisitabiinille, tenofoviirialafenamidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu tämän pakkausselosteen kohdassa 6).

- **jos käytät jotakin näistä lääkkeistä:**
 - **alfutsosiini** (käytetään suurentuneen eturauhasen hoitoon)
 - **dabigatraani** (käytetään veritulppien ehkäisyyn ja hoitoon)
 - **amiodaroni, kinidiini** (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon)
 - **karbamatsepsiini, fenobarbitaali, fenytoiini** (käytetään kouristusten ehkäisyyn)
 - **rifampisiini** (käytetään tuberkuloosin ja muiden infektioiden ehkäisyyn ja hoitoon)
 - **dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini** (käytetään migreenin hoitoon)
 - **sisapridi** (käytetään tiettyjen mahavaivojen hoitoon)
 - **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon) tai sitä sisältävät valmisteet
 - **lovastatiini, simvastatiini** (käytetään veren kolesterolin alentamiseen)
 - **pimotsidi, lurasidoni** (käytetään epänormaalien ajatusten tai tunteiden hoitoon)
 - **sildenafil** (kun sitä käytetään hoidettaessa keuhkoverenpainetauti, joka on hengittämistä vaikeuttava keuhkosairaus)
 - suun kautta otettava **midatsolaami, triatsolaami** (käytetään unilääkkeenä ja/tai lievittämään ahdistuneisuutta).

→ Jos jokin näistä koskee sinua, **älä käytä Genvoya-valmistetta. Kerro asiasta lääkärille välittömästi.**

Varoitukset ja varotoimet

Sinun täytyy olla lääkärin hoidossa, kun otat Genvoya-valmistetta.

Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa varotoimenpiteistä, jotka ovat tarpeen, jotta muut ihmiset välttyvät saamasta tartuntaa. Tämä lääke ei paranna HIV-infektiota. Kun otat Genvoya-valmistetta, sinulle voi silti kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Genvoya-valmistetta:

- **jos sinulla on maksasairaus tai jos sinulla on ollut maksasairaus, mukaan lukien maksatulehdus (hepatiitti).** Retroviruslääkitystä saavilla potilailla, joilla on maksasairaus, mukaan lukien krooninen hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio, vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurentunut. Jos sinulla on hepatiitti B -infektio, lääkäri valitsee huolellisesti sinulle parhaiten sopivan hoidon.

Jos sinulla on hepatiitti B -infektio, maksavaivat saattavat pahentua, kun lopetat Genvoya-valmisteen ottamisen. On tärkeää, ettet lopeta Genvoya-valmisteen ottamista keskustelematta lääkärin kanssa: ks. kohta 3, *Älä lopeta Genvoya-valmisteen ottamista.*

- **jos sinulla on laktoosi-intoleranssi** (ks. jäljempänä oleva kohta *Genvoya sisältää laktoosia*).

Genvoya-valmisteen käytön aikana

Kun aloitat Genvoya-valmisteen ottamisen, kiinnitä huomiota seuraaviin merkkeihin ja oireisiin:

- **tulehduksen tai infektion merkit**
- **nivelkipu, jäykkyys tai luuston ongelmat**

→ **Jos huomaat näitä oireita, kerro niistä heti lääkärille.** Katso lisätietoja kohdasta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset.*

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille, jotka ovat 5-vuotiaita tai nuorempia tai jotka painavat alle 25 kg iästä riippumatta. Genvoya-valmisteen käyttöä 5-vuotiaille tai nuoremmille lapsille ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Genvoya

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Genvoya-valmisteella saattaa olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Tämän vuoksi Genvoya-valmisteen tai muiden lääkkeiden pitoisuus veressä voi muuttua. Tämä voi estää lääkkeitä toimimasta kunnolla tai se saattaa pahentaa haittavaikutuksia. Joissakin tapauksissa lääkärin saattaa olla tarpeen muuttaa annostasi tai tarkistaa veriarvosasi.

Lääkkeitä, joita ei saa koskaan ottaa Genvoya-valmisteen kanssa:

- **alfutsosiini** (käytetään suurentuneen eturauhasen hoitoon)
- **amiodaroni, kinidiini** (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon)
- **karbamatsepsiini, fenobarbitaali, fenytoiini** (käytetään kouristusten ehkäisyyn)
- **dabigatraani** (käytetään veritulppien ehkäisyyn ja hoitoon)
- **rifampisiini** (käytetään tuberkuloosin ja muiden infektioiden ehkäisyyn ja hoitoon)
- **dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini** (käytetään migreenin hoitoon)
- **sisapridi** (käytetään tiettyjen mahavaivojen hoitoon)
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon) tai sitä sisältävät valmisteet
- **lovastatiini, simvastatiini** (käytetään veren kolesterolin alentamiseen)
- **pimotsidi, lurasidoni** (käytetään epänormaalien ajatusten tai tunteiden hoitoon)
- **sildenafil** (kun sitä käytetään hoidettaessa keuhkoverenpainetauti, joka on hengittämistä vaikeuttava keuhkosairaus)
- suun kautta otettava **midatsolaami, triatsolaami** (käytetään unilääkkeenä ja/tai lievittämään ahdistuneisuutta).

→ Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, **älä ota Genvoya-valmistetta ja kerro asiasta heti lääkärille.**

Lääkkeitä, joita käytetään hepatiitti B -infektion hoidossa:

Älä ota Genvoya-valmistetta seuraavia aineita sisältävien lääkkeiden kanssa:

- **tenofoviirialafenamidi**
- **tenofoviiridisoproksiili**
- **lamivudiini**
- **adefoviiridipivoksiili.**

→ **Kerro lääkärille**, jos käytät jotakin näistä lääkkeistä.

Muuntyyppiset lääkkeet:

Keskustele lääkärin kanssa, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- **sienilääkkeet**, käytetään sieni-infektioiden hoitoon, esimerkiksi:
 - ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli ja flukonatsoli
- **antibiootit**, käytetään bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosiin, hoitoon, esimerkiksi:
 - rifabutiini, klaritromysiini ja telitromysiini
- **masennuslääkkeet**, käytetään masennuksen hoitoon:
 - tratsodonia tai essitalopraamia sisältävät lääkkeet
- **sedatiivit ja unilääkkeet**, käytetään ahdistuneisuuden hoitoon:
 - buspironi, kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami, tsolpideemi ja loratsepaami
- **immunosuppressantit**, käytetään elimistön immuunireaktion hallintaan kudoksen tai elimen siirron jälkeen, esimerkiksi:
 - siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi
- **kortikosteroidit**, kuten:

- beetametononi, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni ja triamsinoloni. Näitä lääkkeitä käytetään allergioiden, astman, tulehduksellisten suolistosairauksien, silmä-, nivel- ja lihastulehdusten sekä muiden tulehdusten hoitoon. Jos vaihtoehtoisia valmisteita ei voida käyttää, kortikosteroideja voidaan harkita vasta lääkärin arvion jälkeen, ja lääkärin on tarkkailtava sinua huolellisesti kortikosteroidien haittavaikutusten varalta.

- **diabeteksen hoitoon käytettävät lääkkeet:**
 - metformiini
- **ehkäisytabletti**, käytetään raskauden ehkäisyyn
- **erektiohäiriölääkkeet**, käytetään impotenssin hoitoon, esimerkiksi:
 - sildenafili, tadalafil ja vardenafiili
- **sydänlääkkeet**, esimerkiksi:
 - digoksiini, disopyramidi, flekainidi, lidokaiini, meksiletiini, propafenoni, metoprololi, timololi, amlodipiini, diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini ja verapamiili
- **keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävät lääkkeet:**
 - bosentaani ja tadalafil
- **antikoagulantit**, käytetään veritulppien ehkäisyyn ja hoitoon, esimerkiksi:
 - apiksabaani, edoksabaani, rivaroksabaani ja varfariini
- **keuhkoputkia laajentavat lääkkeet**, käytetään astman ja muiden keuhkoihin liittyvien sairauksien hoitoon:
 - salmeteroli
- **kolesterolia alentavat lääkkeet**, esimerkiksi:
 - atorvastatiini ja pitavastatiini
- **kihdin hoitoon käytettävät lääkkeet:**
 - kolkisiini

→ **Kerro lääkärille, jos käytät näitä lääkkeitä tai jotakin muuta lääkettä.** Älä lopeta lääkitystäsi ottamatta yhteyttä lääkäriin.

- **antasidit**, käytetään närästyksen ja happorefluksin hoitoon (ks. myös kohta 3: *Miten Genvoya-valmistetta otetaan*)

→ **Jos otat antasidia tai monivitamiinilisää**, ota se vähintään 4 tuntia ennen Genvoya-valmisteen ottamista tai vähintään 4 tuntia Genvoya-valmisteen ottamisen jälkeen.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Kerro lääkärille välittömästi, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.** Raskaana olevat naiset eivät saa käyttää Genvoya-valmistetta. Tämän lääkkeen määrä veressä saattaa pienentyä raskauden aikana, jolloin lääke ei välttämättä enää toimi kunnolla.
- **Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä** Genvoya-hoidon aikana.
- **Älä imetä Genvoya-hoidon aikana**, sillä jotkin tämän lääkkeen vaikuttavista aineista erittyvät äidinmaitoon. On suositeltavaa olla imettämättä, ettei virus tartu lapseen äidinmaidon välityksellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Genvoya voi aiheuttaa huimausta. Jos sinua huimaa Genvoya-hoidon aikana, älä aja autoa tai polkupyörää äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Genvoya sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

→ Jos jokin näistä koskee sinua, **keskustele lääkärin kanssa ennen Genvoya-valmisteen ottamista.**

3. Miten Genvoya-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on:

Aikuiset: yksi tabletti vuorokaudessa ruuan kanssa

Nuoret ja vähintään 6-vuotiaat lapset, jotka painavat vähintään 25 kg: yksi tabletti vuorokaudessa ruuan kanssa

Älä pureskele tai murskaa tablettia.

Jos sinun on vaikea niellä tabletti kokonaisuutena, voit puolittaa sen. Ota molemmat tabletin puolikkaat peräkkäin, jotta saat koko annoksen. Älä säilytä puolitettua tablettia.

Ota aina lääkärin määräämä annos varmistaaksesi, että lääkehoitosi on tehokasta ja vähentääksesi riskiä, että sinulle kehittyy vastustuskyky hoidolle. Älä muuta annostasi, ellei lääkäri kehota sinua niin tekemään.

Älä ota antasidemia tai monivitamiineja yhtä aikaa Genvoya-valmisteen kanssa. Jos otat antasidia, kuten alumiini-/magnesiumhydroksidia tai **monivitamiinilisää**, ota se vähintään 4 tuntia ennen Genvoya-valmisteen ottamista tai vähintään 4 tuntia Genvoya-valmisteen ottamisen jälkeen.

Jos saat dialyysihoitoa, ota päivittäinen Genvoya-annoksesi dialyysin jälkeen.

Jos otat enemmän Genvoya-valmistettä kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa Genvoya-valmistettä enemmän kuin suositellun annoksen, riskisi saada tämän lääkkeen mahdollisia haittavaikutuksia saattaa suurentua (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).

Ota yhteys lääkäriin tai lähimmälle ensiapuasemalle välittömästi. Pidä lääkepurkki mukana, jotta sinun on helpompi kertoa, mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Genvoya-valmistettä

On tärkeää, ettet unohda yhtäkään Genvoya-annosta.

Jos unohdat annoksen:

- **jos muistat sen 18 tunnin kuluessa** Genvoya-annoksen normaalista ottamisajankohdasta, ota tabletti niin pian kuin mahdollista. Ota tabletti aina ruuan kanssa. Ota sitten seuraava annos tavalliseen aikaan.
- **jos muistat sen 18 tunnin jälkeen tai pidemmän ajan kuluttua siitä**, kun sinun piti ottaa Genvoya-annos, älä ota unohtamaasi annosta. Odota ja ota seuraava annos ruuan kanssa tavalliseen aikaan.

Jos oksennat alle 1 tunnin kuluessa Genvoya-valmisteen ottamisen jälkeen, ota toinen tabletti ruuan kanssa.

Älä lopeta Genvoya-valmisteen ottamista

Älä lopeta Genvoya-valmisteen ottamista keskustelematta lääkärin kanssa. Genvoya-hoidon lopettamisella saattaa olla vakavia vaikutuksia tulevaan hoitovasteeseen. Jos Genvoya-hoito lopetetaan jostakin syystä, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat Genvoya-tablettien ottamisen uudelleen.

Kun Genvoya-tablettisi alkavat olla lopussa, hanki lisää lääkäriltä tai apteekista. Tämä on erittäin tärkeää, koska virusmäärä saattaa alkaa kasvaa, jos lääkkeen ottaminen lopetetaan edes lyhyeksi aikaa. Sairaus voi sitten muuttua vaikeammin hoidettavaksi.

Jos sinulla on HIV-infektion lisäksi myös hepatiitti B -infektio, on erityisen tärkeää, ettet lopeta Genvoya-hoitoa keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Sinulta joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita useiden kuukausien ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Hoidon lopettamista ei suositella joillakin potilailla, joiden maksasairaus on pitkälle edennyt tai joilla on kirroosi, sillä se voi johtaa hepatiitin pahenemiseen, mikä saattaa olla hengenvaarallista.

→ **Kerro lääkärille välittömästi** uusista tai epätavallisista oireista, joita havaitset hoidon päättymisen jälkeen, etenkin oireista, joiden epäilet liittyvän hepatiitti B -infektioon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Hoidettaessa HIV-infektiota ei ole aina mahdollista tietää, aiheutuvatko jotkin haittavaikutukset Genvoya-hoidosta vai muista lääkkeistä, joita käytät samanaikaisesti, vai HIV-infektiosta itsestään.

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: kerro lääkärille välittömästi

- **Kaikki merkit tulehduksesta tai infektiosta.** Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on ollut aiemmin opportunistisia infektiota (infektioita, joita ilmenee ihmisillä, joilla on heikentynyt immuunijärjestelmä), aiempien infektioiden aiheuttamasta tulehduksesta voi ilmetä merkkejä ja oireita pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden epäillään johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä taistelemaan sellaisia infektiota vastaan, joita on saattanut olla olemassa ilman näkyviä oireita.
- **Autoimmuunisairauksia,** joissa immuunijärjestelmä hyökkää elimistön terveitä kudoksia vastaan, saattaa myös ilmetä HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden käytön aloittamisen jälkeen. Autoimmuunisairauksia saattaa ilmetä usean kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Tarkkaile tulehdukseen viittaavia oireita tai muita oireita kuten:
 - lihasheikkoutta
 - käsistä ja jaloista alkavaa heikkoutta, joka siirtyy ylöspäin keskivartaloa kohti
 - sydämentykytystä, vapinaa tai ylivilkkautta.

→ **Jos havaitset edellä mainittuja haittavaikutuksia, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.**

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- pahoinvointi

Yleiset hättavaikutukset

(voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- epänormaalit unet
- päänsärky
- huimaus
- ripuli
- oksentelu
- vatsakipu
- ilmavaivat
- ihottuma
- väsymys (*uupumus*)

Melko harvinaiset hättavaikutukset

(voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- pieni punasolujen määrä (*anemia*)
- itsemurha-ajatukset ja itsemurhayritykset (potilailla, joilla on aiemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia), masennus
- ruuansulatusongelmat, jotka ilmenevät epämiellyttävänä olona aterioiden jälkeen (*dyspepsia*)
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoaminen (*angioedeema*)
- kutina
- nokkosihottuma (*urtikaria*)

→ Jos jokin hättavaikutuksista muuttuu vaikeaksi, kerro asiasta lääkirille.

Muita vaikutuksia, joita voi ilmetä HIV-hoidon aikana

Seuraavien hättavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

- **Luustovaivat.** Joillekin potilaille, jotka ottavat antiretroviraalisia yhdistelmälääkkeitä, kuten Genvoya-valmistetta, voi kehittyä *osteonekroosiksi* kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema, joka aiheutuu luun verensaannin heikkenemisestä). Tämän tyyppisen lääkkeen pitkäaikainen ottaminen, kortikosteroidien käyttäminen, alkoholin juominen, heikentynyt immuunijärjestelmä ja ylipaino ovat joitakin lukuisista riskitekijöistä tämän sairauden kehittymiselle. Osteonekroosin merkkejä ovat:
 - nivelten jäykkyys
 - nivelsäryt ja -kivut (erityisesti lonkassa, polvessa ja olkapäässä)
 - liikkumisvaikeudet

→ Jos huomaat jonkin näistä oireista, ota yhteyttä lääkiriin.

Hättavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättavaikutuksia, kerro niistä lääkirille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Genvoya-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääketä pakkauksessa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Genvoya sisältää

Vaikuttavat aineet ovat elvitegraviiri, kobisistaatti, emtrisitabiini ja tenofoviirialafenamidi. Yksi kalvopäällysteinen Genvoya-tabletti sisältää 150 mg elvitegraviiria, 150 mg kobisistaattia ja 200 mg emtrisitabiinia sekä tenofoviirialafenamidifumaraattia määrän, joka vastaa 10 mg tenofoviirialafenamidia.

Muut aineet ovat

Tabletin ydin:

laktoosi (monohydraattina), mikrokiteinen selluloosa, kroskarmellosoosinatrium, hydroksipropyyliselluloosa, piidioksidi, natriumlauryylisulfaatti, magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), polyetyleeniglykoli (E1521), talkki (E553b), indigokarmiinialumiinilakka (E132), keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Genvoya kalvopäällysteiset tabletit ovat vihreitä, kapselinmuotoisia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”GSI” ja toisella puolella merkintä ”510”. Genvoya toimitetaan 30 tablettia sisältävissä purkeissa (joissa on mukana silikageelikuivausaine, joka on pidettävä purkissa, koska se suojaa tabletteja). Silikageelikuivausaine on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön eikä sitä saa niellä.

Saatavilla on seuraavat pakkauskoot: ulkopakkaus, jossa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja ulkopakkaus, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}>

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄATELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt kobisistaatin, elvitegraviirin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Kumulatiivinen arviointi koskien itsemurhaan liittyviä tapahtumia (kaikki tapaukset) osoitti yhteensä 42 validia tapausta, joissa ilmoitettiin 48:sta itsemurhaan liittyvästä tapahtumasta Genvoya-valmisteen käytön yhteydessä (13 tapausta spontaaneista ilmoituksista ja 29 tapausta kliinisistä tutkimuksista). Edellisen arvioinnin jälkeen on tunnistettu 6 uutta tapausta (5 validia ja 1 epävalidi). Tässä arvioinnissa tarkastellut tapaukset ilmenivät enimmäkseen potilailla, joilla oli aiemmin todettu psyykkisiä tapahtumia tai muita ilmoitettuja ulkoisia tekijöitä, jotka ovat saattaneet osaltaan vaikuttaa tapahtuman ilmaantumiseen. Suhteettomuuden analyysi (disproportionality analysis) ei tuonut esiin tapahtumia, jotka täyttäisivät suhteettoman raportoinnin signaalin kriteerit. Kirjallisuudesta ja integraasin estäjiä sisältävien lääkevalmisteiden valmistetiedoista haetun tiedon perusteella voidaan kuitenkin päätellä, että seuraavat psyykkiset häiriöt ovat integraasin estäjien luokkavaikutus: masennus, itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen (etenkin potilailla, joilla on aiemmin ollut psyykkisiä sairauksia). Nämä on lueteltu sellaisten muiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoissa, jotka sisältävät integraasin estäjiä yksinään tai kiinteäannoksisena yhdistelmänä.

Psyykkisiä sairauksia on havaittu saman kaavan mukaisesti tutkimuksissa, joissa on vertailtu elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää (E/C/F/TAF) sekä elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmää (E/C/F/TDF), jonka valmistetiedoissa nämä tapahtumat luetellaan (GS-US-292-0104- tai GS-US-292-0111-tutkimukset). Tämän perusteella elvitegraviiria, kobisistaattia, emtrisitabiinia ja tenofoviirialafenamidia kiinteänä yhdistelmänä sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedon kohtaa 4.8 on päivitetty lisäämällä uusiksi haittavaikutuksiksi itsemurha-ajatukset ja itsemurhayritykset (potilailla, joilla on aiemmin ollut masennusta tai psyykkisiä sairauksia). Kliinisissä tutkimuksissa itsemurhaan liittyvien haittatapahtumien esiintyvyys oli 0,6 % (26 / 4 137 tutkittavaa) Genvoya-valmisteen käytön yhteydessä. Siten ehdotettu esiintymistiheys on ”melko harvinainen”.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntiluvan ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Kobisistaatin, elvitegraviirin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että kobisistaatin, elvitegraviirin, emtrisitabiinin ja tenofoviirialafenamidin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden hyötyhaittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.