

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmhúðaðar töflur
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 150 mg af elvitegravíri, 150 mg af kóbísisitati, 200 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarati, sem jafngildir 10 mg af tenófóvír alafenamíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 58 mg laktósa (sem einhýdrat).

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 90 mg af elvitegravíri, 90 mg af kóbísisitati, 120 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarati, sem jafngildir 6 mg af tenófóvír alafenamíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 35 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmhúðuð tafla (tafla).

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmhúðaðar töflur

Græn, hylkisлага, filmhúðuð tafla, 19 mm x 8,5 mm að stærð, þrykkt með „GSI“ á annarri hlið töflunnar og „510“ á hinn hlið töflunnar.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmhúðaðar töflur

Græn, hylkisлага, filmhúðuð tafla, 16 mm x 7 mm að stærð, þrykkt með „GSI“ á annarri hlið töflunnar og með deiliskoru á hinn hlið töflunnar.

Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að brjóta töfluna svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Genvoya er ætlað til meðferðar á sýkingu af völdum alnæmisveiru af gerð 1 (HIV-1) án nokkurra þekktra stökkbreytinga sem tengjast ónæmi fyrir flokki integrasahemla, emtrícítabíni eða tenófóvíri hjá fullorðnum og börnum 2 ára og eldri með líkamspunga sem er a.m.k. 14 kg.

Sjá kafla 4.2 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu í meðferð HIV-sýkinga.

Skammtar

Fullorðnir og börn sem veга a.m.k. 25 kg.

Ein 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tafla sem taka skal einu sinni á dag með mat.

Börn 2 ára og eldri sem veга a.m.k. 14 kg en minna en 25 kg.

Ein 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tafla sem taka skal einu sinni á dag með mat.

Ef sjúklingurinn tekur ekki skammt af Genvoya en innan við 18 klst. hafa liðið frá þeim tíma þegar skammturinn er venjulega tekinn, skal sjúklingurinn taka Genvoya með mat eins fljótt og auðið er og halda áfram eðlilegri skammtaáætlun. Ef meira en 18 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn af Genvoya, skal sjúklingur ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram venjulegri skammtaáætlun.

Ef sjúklingurinn kastar upp innan 1 klst. eftir töku Genvoya, skal taka aðra töflu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta af Genvoya fyrir aldraða sjúklinga (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta af Genvoya fyrir fullorðna eða unglunga (sem eru a.m.k. 12 ára og með líkamsþyngd sem nemur a.m.k. 35 kg) með áætlaða kreatínínúthreinsun (CrCl) ≥ 30 ml/mín. Hætta skal meðferð með Genvoya hjá sjúklingum þar sem áætluð CrCl fer niður fyrir 30 ml/mín. meðan á meðferð stendur (sjá kafla 5.2).

Ekki þarf að aðlaga skammta af Genvoya fyrir fullorðna með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð CrCl < 15 ml/mín.) sem eru í langvarandi blóðskilun, hins vegar skal almennt forðast notkun Genvoya hjá þessum sjúklingum en það má nota ef hugsanlegur ávinningur er talinn veга þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4 og 5.2). Á blóðskilunardögnum skal gefa Genvoya eftir að blóðskilun er lokið.

Forðast skal notkun Genvoya hjá sjúklingum með áætlaða CrCl ≥ 15 ml/mín. og < 30 ml/mín., eða < 15 ml/mín. hjá þeim sem ekki eru í langvarandi blóðskilun, þar sem öryggi Genvoya hefur ekki verið staðfest hjá þessum hópum.

Engin gögn liggja fyrir til að ráðleggja skammta fyrir börn yngri en 12 ára sem eru með skerta nýrnastarfsemi eða hjá börnum yngri en 18 ára með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta af Genvoya fyrir sjúklinga með vægt (Child Pugh stig A) eða miðlungs skerta (Child Pugh stig B) lifrarstarfsemi. Genvoya hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh stig C); því er ekki mælt með notkun Genvoya fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Genvoya hjá börnum sem eru yngri en 2 ára eða veга < 14 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Genvoya er til inntöku einu sinni á dag, með mat (sjá kafla 5.2). Vegna beiska bragðsins er ekki ráðlagt að tyggja eða mylja filmuhúðuðu töfluna. Sé sjúklingum ekki fært að kyngja töflunni í heilu

lagi, má kljúfa töfluna í tvennt og taka helmingana hvorn á eftir öðrum, til að vera viss um að allur skammturinn sé tekinn strax.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða lyfjagjöf með lyfjum sem eru mjög háð CYP3A hvað varðar úthreinsun og þar sem aukin plasmahéttni tengist alvarlegum eða lífshættulegum aukaverkunum. Því má ekki gefa Genvoya samhliða lyfjum sem innihalda, en takmarkast ekki við, eftirfarandi (sjá kafla 4.4 og 4.5):

- alfa 1 adrenvirkir viðtakablokkar: alfúzósín
- lyf við hjartsláttaróreglu: amíódarón, kínidín
- ergot afleiður: dihydróergotamín, ergometrín, ergotamín
- lyf sem hafa áhrif á þarmahreyfingar: císapríð
- HMG Co-A redúktasahemlar: lovastatín, simvastatín
- blóðfitulækkandi lyf: lómítapíð
- sefandi lyf/geðrofslyf: pimozið, lúrasídón
- PDE 5 hemlar: sildenafil til meðferðar við lungnaháþrýstingi
- róandi lyf/svefnlyf: mídazolam til inntöku, tríazolam

Samhliða lyfjagjöf með lyfjum sem eru öflugir CYP3A örvar vegna hugsanlegs taps á veirusvörun og hugsanlegs þols gagnvart Genvoya. Því má ekki gefa Genvoya samhliða lyfjum sem innihalda, en takmarkast ekki við, eftirfarandi (sjá kafla 4.4. og 4.5):

- krampalyf: karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtóín
- lyf gegn mýkóbakteríu-tegundum: rifampicín
- jurtalyf: jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

Samhliða lyfjagjöf með dabigatran etexilati, P-glykóprótein (P-gp) hvarfefni (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með HIV sem samhliða eru sýktir af lifrabólgu B eða C veiru

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem eru á meðferð gegn retróveirum eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar, og hugsanlega banvænar, aukaverkanir á lifur.

Öryggi og verkun Genvoya hafa ekki verið staðfest hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV-1 og lifrabólguveiru C (HCV).

Tenófovír alafenamíð er virkt gegn lifrabólguveiru B (HBV). Þegar Genvoya meðferð er hætt hjá sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og HBV getur slíkt tengst alvarlegri og bráðri versnun lifrabólgu. Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV og lifrabólgu B veiru sem hætta notkun Genvoya, bæði með klínísku eftirliti og rannsóknum, í að minnsta kosti nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur.

Lifarsjúkdómar

Öryggi og verkun Genvoya hjá sjúklingum með umtalsverða undirliggjandi kvilla í lifur hafa ekki verið staðfest.

Hjá sjúklingum sem fyrir hafa starfstruflun í lifur, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu, er aukin tíðni afbrigðilegrar lifrarstarfsemi við samsetta meðferð gegn retróveirum (CART, *combination antiretroviral therapy*) og hafa skal eftirlit með þeim í samræmi við hefðbundna starfshætti. Ef vísbendingar eru um versnun lifarsjúkdómsins hjá slíkum sjúklingum verður að íhuga að rjúfa eða hætta meðferð.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við meðferð gegn retróveirum. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykktara leiðbeininga um HIV meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleós(t)íðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera í mismunandi mæli, sem kemur greinilegast fram með stavúdíni, dídanósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem voru útsett fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleós(t)íðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á nógildandi ráðleggingar hér á landi um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART, getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að CART er hafin. Dæmin sem um ræðir eru meðal annars sjónubólga vegna cýtómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýkóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsonæmisraskanir (svo sem Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu) þegar um ónæmisendurvirkjun er að ræða. Hins vegar er sá tími sem tilkynnt hefur verið um fram að því að vart verður við sjúkdóm breytilegri og slík tilvik geta átt sér stað mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin.

Tækifærissýkingar

Sjúklingar sem fá Genvoya, eða hvaða aðra meðferð gegn retróveirum sem er, geta haldið áfram að fá tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV-sýkingar og því ættu þeir að vera stöðugt undir nánu eftirliti lækna sem reynslu hafa af meðferð sjúklinga með HIV-tengda sjúkdóma.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað CART í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Eiturverkanir á nýru

Tilkynnt hefur verið um tilvik skertrar nýrnastarfsemi eftir markaðssetningu lyfja sem innihalda tenófóvir alafenamíð, meðal annars bráða nýrnabilun og aðlægan píplukvilla. Ekki er hægt að útiloka

mögulega hættu á eiturvekunum á nýru vegna langvarandi útsetningar fyrir tenófóvíri í litlum skömmtum við skömmtun tenófóvír alafenamíðs (sjá kafla 5.3).

Mælt er með mati á nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum fyrir eða við upphaf meðferðar með Genvoya og eftirliti með henni meðan á meðferð stendur hjá öllum sjúklingum eins og við á klínísk. Íhuga skal að hætta meðferð með Genvoya hjá sjúklingum sem fá klínískt marktæka skerðingu á nýrnastarfsemi eða vísbendingar um aðlægan píplukvilla.

Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í langvarandi blóðskilun

Almennt skal forðast notkun Genvoya hjá fullorðnum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð CrCl < 15 ml/mín.) sem eru í langvarandi blóðskilun en það má nota ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2). Í rannsókn á Genvoya sem gefið var HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum með nýrnabilun á lokastigi (áætluð CrCl < 15 ml/mín.) sem voru í langvarandi blóðskilun hélst verkunin í 48 vikur en útsetning fyrir emtrícítabíni var marktækt hærri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Þrátt fyrir að engin ný öryggisvandamál hafi komið fram eru áhrifin af aukinni útsetningu fyrir emtrícítabíni enn óljós (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Samhliða gjöf með öðrum lyfjum

Sum lyf skal ekki gefa samhliða Genvoya (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Genvoya skal ekki gefa samhliða öðrum lyfjum gegn retróveirum (sjá kafla 4.5).

Genvoya má ekki gefa samhliða lyfjum sem innihalda tenófóvír alafenamíð, tenófóvír tvísóproxíl, lamívúdín eða adefóvír tvípívoxíl og eru ætluð til meðferðar gegn HBV-sýkingu (sjá kafla 4.5).

Dörf fyrir getnaðarvarnir

Kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri skulu annaðhvort nota hormónagetnaðarvörð sem inniheldur í það minnsta 30 µg etínýlóestradiól og inniheldur dróspírenón eða norgestimat sem prógestógen eða nota aðra örugga getnaðarvörð (sjá kafla 4.5 og 4.6). Forðast skal notkun Genvoya ásamt getnaðarvörðum til inntöku sem innihalda önnur prógestógen (sjá kafla 4.5). Gert er ráð fyrir að plasmabéttni dróspírenóns aukist eftir samhliða gjöf Genvoya og mælt er með klínísku eftirliti vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Sýnt hefur verið fram á að meðferð með kóbísisitati og elvitegravíri á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu leiðir til minnkaðrar útsetningar fyrir elvitegravíri (sjá kafla 5.2). Gildi kóbísisstats lækka og hugsanlegt er að það veiti ekki nægilega örvun. Slík verulega minnkuð útsetning fyrir elvitegravíri kann að leiða til veirufræðilegs meðferðarrests og aukinnar hættu á HIV-smíti frá móður til barns. Því skal ekki hefja meðferð með Genvoya á meðgöngu og skipta skal yfir í aðra meðferð hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með Genvoya stendur (sjá kafla 4.6).

Börn

Greint hefur verið frá minnkaðri beinþéttni ($\geq 4\%$) í hrygg og öllum líkamanum fyrir utan höfuð (TBLH) hjá sjúklingum á aldrinum 3 til < 12 ára sem fengu Genvoya í 48 vikur í rannsókn GS-US-292-0106 (sjá kafla 4.8 og 5.1). Langtímaáhrif breytinga á þéttni beina í vexti þ.m.t. hætta á beinbrotum, eru ekki þekkt. Mælt er með þverfaglegri nálgun til að ákvarða viðeigandi eftirlit meðan á meðferð stendur.

Hjálparefni

Genvoya inniheldur laktósa einhýdrat. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásög glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Genvoya skal ekki gefa samhliða öðrum lyfjum gegn retróveirum. Því liggja ekki fyrir upplýsingar um lyfjamilliverkanir við önnur lyf gegn retróveirum (svo sem próteasahemla eða bakritahemla sem ekki eru núkleósíðar [NNRTI, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*]) (sjá kafla 4.4). Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Genvoya má ekki gefa samhliða lyfjum sem innihalda tenófóvír alafenamíð, tenófóvír tvísóproxíl, lamívúdín eða adefóvír tvípívoxíl og eru notuð til meðferðar við HBV-sýkingu.

Elvitegravír

Elvitegravír umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A, og lyf sem örva eða hamla CYP3A kunna að hafa áhrif á útsetningu fyrir elvitegravíri. Samhliða lyfjagjöf Genvoya og lyfja sem örva CYP3A kann að valda minni styrk elvitegravírs í blóðvökva og draga úr meðferðaráhrifum Genvoya (sjá „Frábendingar gegn samhliða lyfjagjöf“ og kafla 4.3). Elvitegravír kann að örva CYP2C9 og/eða örvanleg úridín dífosfat glúkúrónósýltransferasaensím (UGT). Sem slíkt kann það að auka styrk hvarfefna þessara ensíma í blóðvökva.

Kóbísistat

Kóbísistat er öflugur hemill á verkunarhátt CYP3A og er einnig CYP3A hvarfefni. Kóbísistat er einnig veikur CYP2D6 hemill og umbrotnar að örlitlu leyti fyrir tilstilli CYP2D6. Lyf sem hamla CYP3A kunna að draga úr úthreinsun kóbísistats og auka þar með þéttni kóbísistats í blóðvökva. Lyf með virk(t) umbrotsefni sem er myndað af CYP3A getur leitt til minni plasmabéttni viðkomandi virkra umbrotsefna.

Lyf sem eru verulega háð umbroti CYP3A og umbrotna verulega við fyrstu umferð eru næmest fyrir mikilli aukningu útsetningar við samhliða lyfjagjöf með kóbísistati (sjá „Frábendingar gegn samhliða lyfjagjöf“ og kafla 4.3).

Kóbísistat er hemill eftirfarandi flutningsefna: P-gp, viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP), pólýpeptíð flutningsefni fyrir anjónir (OATP) 1B1 og OATP1B3. Samhliða lyfjagjöf með lyfjum sem eru hvarfefni P-gp, BCRP, OATP1B1 og OATP1B3 kann að valda auknum styrk þessara lyfja í blóðvökva.

Emtrícítabín

In vitro rannsóknir og klínískar lyfjahvarfarannsóknir á lyfjamilliverkunum hafa sýnt að litlar líkur eru á CYP-miðluðum milliverkunum milli emtrícítabíns og annarra lyfja. Samhliða lyfjagjöf emtrícítabíns með lyfjum sem eru skilin út með með virkri pípluseytingu kann að auka styrk emtrícítabíns og/eða lyfsins sem gefið er samhliða. Lyf sem draga úr nýrnastarfsemi kunna að auka styrk emtrícítabíns.

Tenófóvír alafenamíð

Tenófóvír alafenamíð er flutt af P-gp og BCRP. Lyf sem hafa öflug áhrif á virkni P-gp og BCRP geta valdið breytingum á frásogi tenófóvír alafenamíðs. Við samhliða lyfjagjöf með kóbísistati og Genvoya næst hins vegar nánast hámarks hemlun P-gp fyrir tilstilli kóbísistats sem leiðir til aukins aðgengis tenófóvír alafenamíðs og þar af leiðandi verður útsetning sambærileg og þegar tenófóvír alafenamíð 25 mg er gefið eitt og sér. Í sjálfu sér er ekki búist við því að útsetning fyrir tenófóvír alafenamíði aukist frekar í kjölfar lyfjagjafar með Genvoya þegar það er notað samhliða öðrum P-gp og/eða BCRP hemli (t.d. ketókónasóli). Á grundvelli upplýsinga úr *in vitro* rannsókn er ekki gert ráð fyrir því að samhliða lyfjagjöf tenófóvír alafenamíðs og xantín-oxidasahemla (t.d. febuxostat) auki altæka útsetningu fyrir tenófóvíri *in vivo*. *In vitro* rannsóknir og klínískar lyfjahvarfarannsóknir á lyfjamilliverkunum hafa sýnt að litlar líkur eru á CYP-miðluðum milliverkunum milli tenófóvír

alafenamíðs og annarra lyfja. Tenófóvír alafenamíð er ekki hemill á CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6. Tenófóvír alafenamíð er ekki hemill eða virkir á CYP3A *in vivo*. Tenófóvír alafenamíð er hvarfefni OATP *in vitro*. Hemlar á OATP og BCRP eru m.a. cyklósporín.

Frábendingar gegn samhliða lyfjagjöf

Samhliða lyfjagjöf Genvoya og tiltekinna lyfja sem umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A kann að valda auknum styrk þessara lyfja í blóðvökva sem kann að tengjast möguleika á alvarlegum eða lífshættulegum aukaverkunum svo sem útlægum æðasamdrætti eða blóðþurrð (t.d., dihydróergotamín, ergotamín, ergometrín), vöðvakvilla svo sem rákvöðvalýsu (t.d. simvastatín, lovastatín) eða langvarandi eða aukinni sefun eða öndunarbælingu (t.d. mídazolám til inntöku eða tríazolám). Samhliða lyfjagjöf Genvoya og annarra lyfja sem umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A, svo sem amíódarón, lómítapíð, kínidín, císapríð, pimozið, lúrasidón, alfuzosín og sildenafil til meðferðar við lungnaháprýstingi, er frábending (sjá kafla 4.3).

Samhliða lyfjagjöf Genvoya og tiltekinna lyfja sem örva CYP3A, svo sem jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*), rifampicíns, karbamasepíns, fenóbarbítals og fenýtóíns, kann að valda verulegri minnkun á styrk kóbísistats og elvitegravírs í blóðvökva, en það getur dregið úr meðferðaráhrifum og valdið myndun þols (sjá kafla 4.3).

Aðrar milliverkanir

Kóbísistat og tenófóvír alafenamíð eru ekki hemlar á manna UGT1A1 *in vitro*. Ekki er vitað hvort kóbísistat, emtrícítabín eða tenófóvír alafenamíð eru hemlar á önnur UGT ensím.

Milliverkanir milli efnispátta Genvoya og lyfja sem hugsanlega eru gefin samhliða eru taldar upp í töflu 1 hér á eftir (aukning er gefin til kynna sem „↑”, lækkun sem „↓”, engin breyting sem „↔”). Þær milliverkanir sem lýst er eru ýmist byggðar á rannsóknum sem framkvæmdar voru á innihaldsefnum Genvoya eða Genvoya (elvitegravír, kóbísistat, emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð), sem einstökum efnum og/eða ásamt öðrum efnum, eða þær eru hugsanlegar lyfjamilliverkanir sem kunna að koma fram við notkun Genvoya.

Tafla 1: Milliverkanir milli stakra efnispátta Genvoya og annarra lyfja

| Lyf eftir virkniflokki | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentsbreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹ | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Genvoya |
|--|--|--|
| SÝKLALYF | | |
| Sveppalyf | | |
| Ketókónasól (200 mg tvisvar á dag)/elvitegravír (150 mg einu sinni á dag) ² | Elvitegravír: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ Styrkur ketókónasóls og/eða kóbísistats kann að aukast við samhliða lyfjagjöf Genvoya. | Við lyfjagjöf samhliða Genvoya, skal hámarks dagsskammtur ketókónasóls ekki vera meiri en 200 mg á dag. Sýna ber varúð og mælt er með klínísku eftirliti meðan á samhliða lyfjagjöf stendur. |
| Itrakónasól ³ Vorikónasól ³ Posakónasól ³ Flúkónasól | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Styrkur itrakónasóls, flúkónasóls og posakónasóls kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með kóbísistati. Styrkur vorikónasóls kann að aukast eða minnka við samhliða lyfjagjöf með Genvoya. | Klínískt eftirlit skal fara fram við lyfjagjöf með Genvoya. Við lyfjagjöf samhliða Genvoya, skal hámarks dagsskammtur itrakónasóls ekki vera meiri en 200 mg á dag. Ráðlagt er að meta ávinnings-áhættuhlutfall til þess að réttlæta notkun vorikónasóls með Genvoya. |

| Lyf eftir virkniflokki | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentsbreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹ | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Genvoya |
|--|--|---|
| Lyf gegn mýkóbakteríu-tegundum | | |
| Rifabútín (150 mg annan hvern dag)/elvitegravír (150 mg einu sinni á dag)/kóbísistat (150 mg einu sinni á dag) | <p>Samhliða lyfjagjöf með rifabútíni, sem er öflugur CYP3A örvi, kann að valda verulegri minnkun á styrk kóbísistats og elvitegravírs í blóðvökva, en það getur dregið úr meðferðaráhrifum og valdið myndun þols.</p> <p>Rifabútín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25 O-desasetýl rifabútín AUC: ↑ 525% C_{min}: ↑ 394% C_{max}: ↑ 384%</p> <p>Elvitegravír: AUC: ↓ 21% C_{min}: ↓ 67% C_{max}: ↔</p> <p>Kóbísistat: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔</p> | <p>Samhliða lyfjagjöf Genvoya og rifabútíns er ekki ráðlögð.</p> <p>Ef þörf er á þessari samsetningu er ráðlagður skammtur af rifabútíni 150 mg 3 sinnum í viku á tilteknum dögum (til dæmis mánudag - miðvikudag-föstudag).</p> <p>Mælt er með auknu eftirliti með aukaverkunum tengdum rifabútíni, svo sem dauðkjörningafæð og æðahjúpsbólgu vegna óvæntrar aukningar á útsetningu fyrir desasetýl-rifabútíni. Frekari minnkun skammta af rifabútíni hefur ekki verið rannsökuð. Hafa skal í huga að 150 mg skammtur tvisvar í viku veitir hugsanlega ekki ákjósanlegustu útsetningu fyrir rifabútíni sem leiðir til hættu á þoli gagnvart rifamycíni og meðferðarþresti.</p> |

| Lyf eftir virkniflokki | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalpróséntubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹ | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Genvoya |
|--|--|---|
| Lyf gegn lifrabólguveiru C | | |
| <p>Ledípasvír (90 mg einu sinni á dag)/sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)/elvitegravír (150 mg einu sinni á dag)/kóbísistat (150 mg einu sinni á dag)/emtrícítabín (200 mg einu sinni á dag)/tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag)⁵</p> | <p>Ledípasvír: AUC: ↑ 79% C_{min}: ↑ 93% C_{max}: ↑ 65%</p> <p>Sófosbúvír: AUC: ↑ 47% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 28%</p> <p>Umbrotsefni sófosbúvírs GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravír: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔</p> <p>Kóbísistat: AUC: ↑ 53% C_{min}: ↑ 225% C_{max}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> | <p>Ekki er þörf á að aðlaga skammta af ledípasvíri/sófosbúvíri og Genvoya við samhliða lyfjagjöf.</p> |

| Lyf eftir virkniflokki | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalpróséntubreyting á AUC, C_{max} , C_{min} ¹ | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Genvoya |
|---|--|--|
| <p>Sófosbúvír (400 mg einu sinni á dag)/ velpatasvír (100 mg einu sinni á dag)/elvitegravír (150 mg einu sinni á dag)/kóbísistat (150 mg einu sinni á dag)/emtricitabín (200 mg einu sinni á dag)/tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag)⁵</p> | <p>Sófosbúvír: AUC: ↑ 37% C_{min}: N/A. C_{max}: ↔</p> <p>Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 58% C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↑ 50% C_{min}: ↑ 60% C_{max}: ↑ 30%</p> <p>Elvitegravír: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Kóbísistat: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 103% C_{max}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{min}: N/A. C_{max}: ↓ 20%</p> | <p>Ekki er þörf á að aðlaga skammta af sófosbúvíri/velpatasvíri og Genvoya við samhliða lyfjagjöf.</p> |

| Lyf eftir virkniflokki | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentsbreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹ | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Genvoya |
|--|---|---|
| <p>Sófosbúvír/velpatasvír/ voxílaprevír (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg einu sinni á dag)⁷/ elvitegravír (150 mg einu sinni á dag)/kóbísistat (150 mg einu sinni á dag)/emtrícítabín (200 mg einu sinni á dag)/tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag)⁵</p> | <p>Sófosbúvír: AUC: ↔ C_{min}: N/A. C_{max}: ↑ 27%</p> <p>Umbrotsefni sófosbúvírs GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{min}: N/A. C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvír: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔</p> <p>Voxílaprevír: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92%</p> <p>Elvitegravír: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 32% C_{max}: ↔</p> <p>Kóbísistat: AUC: ↑ 50% C_{min}: ↑ 250% C_{max}: ↔</p> <p>Emtrícítabín: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C_{min}: N/A. C_{max}: ↓ 21%</p> | <p>Ekki er þörf á að aðlaga skammta af sófosbúvíri/velpatasvíri/voxílaprevíri og Genvoya við samhliða lyfjagjöf.</p> |
| Makrólíðasýklalyf | | |
| <p>Klaritrómýcín</p> | <p>Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya.</p> <p>Styrkur klaritrómýcíns og/eða kóbísistats kann að breytast við samhliða lyfjagjöf Genvoya.</p> | <p>Byggja skal skömmtun klaritrómýcíns á CrCl sjúklings og taka mið af áhrifum kóbísistats á CrCl og kreatínín í sermi (sjá kafla 4.8).</p> <p>Sjúklingar með CrCl sem er meiri en eða jafngildir 60 ml/mín.: Ekki er þörf á neinni aðlögun skammta af klaritrómýcín.</p> <p>Sjúklingar með CrCl á milli 30 ml/mín. og 60 ml/mín.: Minnka skal skammtinn af klaritrómýcín um 50%.</p> |

| Lyf eftir virkniflokki | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentubreyting á AUC, C_{max} , C_{min} ¹ | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Genvoya |
|--|--|---|
| Telitrómycín | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Styrkur telitrómycíns og/eða kóbísistats kann að breytast við samhliða lyfjagjöf Genvoya. | Mælt er með klínísku eftirliti meðan á samhliða lyfjagjöf stendur með Genvoya. |
| KRAMPALYF | | |
| Karbamasepín (200 mg tvisvar á dag)/elvitegravír (150 mg einu sinni á dag)/kóbísistat (150 mg einu sinni á dag) | Samhliða lyfjagjöf með karbamasepíni, sem er öflugur CYP3A örvi, kann að valda verulegri minnkun á styrk kóbísistats í blóðvökva. Elvitegravír: AUC: ↓ 69% C_{min} : ↓ 97% C_{max} : ↓ 45% Kóbísistat: AUC: ↓ 84% C_{min} : ↓ 90% C_{max} : ↓ 72% Karbamasepín: AUC: ↑ 43% C_{min} : ↑ 51% C_{max} : ↑ 40% Karbamasepín-10,11-epoxíð: AUC: ↓ 35% C_{min} : ↓ 41% C_{max} : ↓ 27% | Karbamasepín dregur úr styrk elvitegravírs og kóbísistats í blóðvökva sem getur dregið úr meðferðaráhrifum og valdið myndun þols. Samhliða lyfjagjöf Genvoya með karbamasepíni er frábending (sjá kafla 4.3). |

| Lyf eftir virkniflokki | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalpróséntubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹ | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Genvoya |
|--|--|--|
| SYKURSTERAR | | |
| Barksterar | | |
| Barksterar sem umbreytast aðallega fyrir tilstilli CYP3A (þ.m.t. betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon). | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Plasmaþéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða Genvoya, sem leiðir til lækkunar á sermiþéttni kortisóls. | Samhliðanotkun Genvoya og barkstera sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A, (t.d. fluticason propionat og aðrir barksterar til notkunar í nef eða til innöndunar) geta aukið hættu á altækum barksteraáhrifum þ.m.t. Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu. Samhliðanotkun er ekki ráðlögð með barksterum sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúklinginn sé meiri en áhættan, en þá þarf að fylgjast með hvort sjúklingurinn verður fyrir altækum áhrifum barkstera. Íhuga skal notkun annarra barkstera, sem eru síður háðir umbroti CYP3A, t.d. beclometason til notkunar í nef eða til innöndunar, einkum ef um langtímanotkun er að ræða. Fyrir samhliða gjöf barkstera til notkunar á húð sem eru næmir fyrir CYP3A hömlun, sjá upplýsingar um ávísun barksterans fyrir aðstæður eða notkun sem auka altækt frásög. |
| LYF eða BÆTIEFNI TIL INNTÖKU SEM INNIHALDA FJÖLGILDAR KATJÓNIR (t.d. Mg, Al, Ca, Fe, Zn) | | |
| Sýrubindandi dreifa með magnesíum/áli (20 ml stakur skammtur)/elvitegravír (50 mg stakur skammtur)/rítónavír (100 mg stakur skammtur) | Elvitegravír (sýrubindandi dreifa ± 2 klst.): AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravír (samtímis lyfjagjöf): AUC: ↓ 45% C _{min} : ↓ 41% C _{max} : ↓ 47% Plasmaþéttni elvitegravírs er minni við notkun sýrubindandi lyfja vegna myndunar efnaflóka (complex) í meltingarvegi en ekki vegna breytingar á sýrustigi í maga. | Ráðlagt er að láta líða minnst 4 klst. á milli lyfjagjafar Genvoya og sýrubindandi lyfja, lyfja eða bætiefna til inntöku sem innihalda fjölgildar katjónir. Hvað varðar upplýsingar um önnur lyf sem draga úr sýrustyrk (t.d. H ₂ -viðtakablokkar og prótonpumpuþemlar, sjá Rannsóknir á öðrum lyfjum. |
| Kalsíum eða bætiefni sem innihalda járn (þ.m.t. fjölvítamín) Önnur sýrubindandi lyf sem innihalda katjónir Hægðalyf sem innihalda katjónir Súkralfat Jöfnuð (buffered) lyf | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Gert er ráð fyrir að plasmaþéttni elvitegravírs sé minni við notkun sýrubindandi lyfja og lyfja eða bætiefna til inntöku sem innihalda fjölgildar katjónir, vegna myndunar efnaflóka (complex) í meltingarvegi en ekki vegna breytingar á sýrustigi í maga. | |

| Lyf eftir virkniflokki | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentsbreyting á AUC, C_{max} , C_{min} ¹ | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Genvoya |
|---|---|---|
| SYKURSÝKISLYF TIL INNTÖKU | | |
| Metformín | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Kóbísistat hamlar MATE1 á afturkræfan hátt og styrkur metformíns kann að aukast við samhliða lyfjagjöf Genvoya. | Mælt er með nákvæmu eftirliti með sjúklingum og aðlögun skammta af metformíni hjá sjúklingum sem taka Genvoya. |
| DEYFANDI VERKJALYF | | |
| Metadón (80-120 mg)/ elvitegravír (150 mg einu sinni á dag)/kóbísistat (150 mg einu sinni á dag) | Metadón: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Kóbísistat: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Elvitegravír: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ | Engin þörf er á aðlögun skammta af metadóni. |
| Búprenorfín/naloxón (16/4 til 24/6 mg)/elvitegravír (150 mg einu sinni á dag)/kóbísistat (150 mg einu sinni á dag) | Búprenorfín: AUC: ↑ 35% C_{min} : ↑ 66% C_{max} : ↔ Naloxón: AUC: ↓ 28% C_{max} : ↓ 28% Kóbísistat: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Elvitegravír: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ | Engin þörf er á aðlögun skammta af búprenorfíni/naloxóni. |

| Lyf eftir virkniflokki | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentsbreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹ | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Genvoya |
|--|--|---|
| GETNAÐARVARNIR TIL INNTÖKU | | |
| Dróspírenón/etinýlestradíól (3 mg/0,02 mg stakur skammtur)/kóbísistat (150 mg einu sinni á dag) | Milliverkanir ekki rannsakaðar við Genvoya. Áætlað Dróspírenón: AUC: ↑ | Plasmapéttni dróspírenóns getur aukist þegar það er gefið samhliða lyfjum sem innihalda kóbísistat. Mælt er með klínísku eftirliti vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar. |
| Norgestimát (0,180/0,215/0,250 mg einu sinni á dag)/ etinýlestradíól (0,025 mg einu sinni á dag)/ emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð (200/25 mg einu sinni á dag) ⁶ | Norelgestrómin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinýlestradíól: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | Gæta skal varúðar við samhliða lyfjagjöf Genvoya og hormónagetnaðarvarnarlyfs. Hormónagetnaðarvörmin þarf að innihalda minnst 30 µg etinýlestradíól og innihalda dróspírenón og norgestimát sem prógéstógen eða sjúklingar þurfa að nota aðra örugga getnaðarvörð (sjá kafla 4.4 og 4.6). Langtímaáhrif af umtalsverðri aukningu útsetningar fyrir prógéstógeni eru ekki þekkt. |
| Norgestimát (0,180/0,215 mg einu sinni á dag)/etinýlóestradíól (0,025 mg einu sinni á dag)/elvitegravír (150 mg einu sinni á dag)/kóbísistat (150 mg einu sinni á dag) ⁴ | Norgestimát: AUC: ↑126% C _{min} : ↑167% C _{max} : ↑108% Etinýlóestradíól: AUC: ↓25% C _{min} : ↓44% C _{max} : ↔ Elvitegravír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | |
| LYF VIÐ HJARTSLÁTTARÓREGLU | | |
| Dígoxín (0,5 mg stakur skammtur)/kóbísistat (150 mg margir skammtar) | Dígoxín: AUC: ↔ C _{max} : ↑41% | Ráðlagt er að hafa eftirlit með dígoxín gildum þegar dígoxín er notað ásamt Genvoya. |
| Dísópýramíð Flekainíð Altækt (systemic) lídókaín Mexiletín Própafenón | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Styrkur þessara lyfja við hjartsláttartruflunum kann að aukast við samhliða lyfjagjöf kóbísistats. | Sýna ber varúð og mælt er með klínísku eftirliti meðan á samhliða lyfjagjöf Genvoya stendur. |
| BLÓÐPRÝSTINGSLÆKKANDI LYF | | |
| Metóprólól Tímólól | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Styrkur þessara betablokka kann að aukast við samhliða lyfjagjöf kóbísistats. | Mælt er með klínísku eftirliti og nauðsynlegt kann að vera að minnka skammta þegar þessi lyf eru gefin samhliða Genvoya. |

| Lyf eftir virkniflokki | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentubreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹ | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Genvoya |
|---|---|--|
| Amlódipín Diltiazem Felódipín Nicardipín Nifedipín Verapamíl | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Styrkur kalsíumgangaloka kann að aukast við samhliða lyfjagjöf kóbísisstats. | Mælt er með klínísku eftirliti með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar þessi lyf eru gefin samhliða Genvoya. |
| ENDÓTHELÍNVIÐTAKAHEMLAR | | |
| Bósentan | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Samhliða lyfjagjöf með Genvoya kann að valda minnkaðri útsetningu fyrir elvitegravíri og/eða kóbísisstati auk þess að draga úr meðferðaráhrifum og valda myndun þols. | Íhuga má notkun annarra endótelínviðtakahemla. |
| BLÓÐÞYNNINGARLYF | | |
| Dabigatran | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Plasmaþéttni dabigatrans kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með Genvoya sem eru svipuð áhrif og hafa sést með öðrum öflugum P-gp hemlum. | Samhliða lyfjagjöf Genvoya og dabigatrans er frábending. |
| Apixaban Rivaroxaban Edoxaban | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Plasmaþéttni DOAC kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með Genvoya, sem kann að valda aukinni hættu á blæðingu. | Samhliða gjöf apixabans, rivaroxabans eða edoxabans er ekki ráðlögð með Genvoya. |
| Warfarín | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Styrkur warfaríns kann að verða fyrir áhrifum af samhliða lyfjagjöf með Genvoya. | Ráðlagt er að hafa eftirlit með INR-gildum (<i>international normalised ratio</i>) við samhliða lyfjagjöf með Genvoya. Áfram skal hafa eftirlit með INR-gildum á fyrstu vikunum eftir að meðferð með Genvoya er hætt. |

| Lyf eftir virkniflokki | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentsbreyting á AUC, C_{max} , C_{min} ¹ | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Genvoya |
|---|--|--|
| BLÓÐFLÖGUHEMJANDI LYF | | |
| Klópídógrell | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Gert er ráð fyrir að samhliða gjöf klópídógrells og kóbísistats minnki plasmabéttni virkra umbrotsefna klópídógrells, sem getur dregið úr blóðflöguhemjandi áhrifum klópídógrells. | Samhliða gjöf klópídógrells og Genvoya er ekki ráðlögð. |
| Prasugrel | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Ekki er búist við að Genvoya hafi klínískt mikilvæg áhrif á plasmabéttni virkra umbrotsefnisins prasugrells. | Engin þörf er á aðlögun skammta af prasugrel. |
| BETABLOKKAR TIL INNÖNDUNAR | | |
| Salmeteról | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Samhliða lyfjagjöf með Genvoya kann að valda aukningu á styrk salmeteróls í blóðvökva, en því fylgja hugsanlega alvarlegar eða lífshættulegar aukaverkanir. | Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf Genvoya og salmeteróls. |
| HMG CO-A REDÚKTASAHÉMLAR | | |
| Rósúvastatín (10 mg stakur skammtur)/elvitegravír (150 mg einu sinni á dag)/kóbísistat (150 mg einu sinni á dag) | Elvitegravír: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ Rósúvastatín: AUC: ↑ 38% C_{min} : N/A C_{max} : ↑ 89% | Styrkur rósúvastatíns eykst tímabundið þegar það er gefið samhliða elvitegravíri og kóbísistati. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta þegar rósúvastatín er gefið samhliða Genvoya. |
| Atorvastatín (10 mg stakur skammtur)/elvitegravír (150 mg einu sinni á dag)/kóbísistat (150 mg einu sinni á dag)/emtrícítabín (200 mg einu sinni á dag)/tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag) | Atorvastatín: AUC: ↑160% C_{min} : N/A C_{max} : ↑132% Elvitegravír: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ | Styrkur atorvastatíns eykst þegar það er gefið samhliða elvitegravíri og kóbísistati. Byrja skal á lægsta mögulega skammti atorvastatíns og hafa skal nákvæmt eftirlit með samhliða lyfjagjöf með Genvoya. |
| Pitavastatín | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Styrkur pitavastatíns kann að aukast við lyfjagjöf með elvitegravíri og kóbísistati. | Sýna ber aðgát þegar Genvoya er gefið með pitavastatíni. |
| Pravastatín Fluvastatín | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Búast má við að styrkur þessara HMG Co-A redúktasahemla aukist tímabundið við lyfjagjöf með elvitegravíri og kóbísistati. | Ekki þarf að breyta skömmtum við lyfjagjöf samhliða Genvoya. |

| Lyf eftir virkniflokki | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentubreyting á AUC, C_{max}, C_{min}¹ | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Genvoya |
|---|--|--|
| Lovastatín Simvastatín | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. | Samhliða lyfjagjöf Genvoya og lovastatíns og simvastatíns er frábending (sjá kafla 4.3). |
| BLÓDFITULÆKKANDI LYF | | |
| Lómítapíð | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Lómítapíð er mjög háð CYP3A hvað varðar umbrot og samhliða lyfjagjöf með Genvoya kann að valda auknum styrk lómítapíðs og hugsanlega verulegri hækkun á transamínösum. | Samhliða lyfjagjöf með lómítapíði er frábending (sjá kafla 4.3). |
| FOSFÓDÍESTERASAHEMLAR AF GERÐ 5 (PDE-5) | | |
| Sildenafil Tadalafíl Vardenafíl | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. PDE-5 hemlar umbrotna fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A. Samhliða lyfjagjöf með Genvoya kann að valda auknum styrk sildenafils og tadalafíls í blóðvökva, en það getur valdið aukaverkunum tengdum PDE-5 hemlum. | Samhliða lyfjagjöf Genvoya og sildenafils vegna meðferðar við lungnaháþrýstingi er frábending. Sýna ber aðgát, meðal annars hvað varðar minnkun skammta, þegar Genvoya er gefið með tadalafíli til meðferðar við lungnaháþrýstingi. Við meðferð við rístruflunum er mælt með að stakur skammtur af sildenafili sé ekki stærri en 25 mg á 48 klst., vardenafíli ekki stærri en 2,5 mg á 72 klst. eða tadalafíli ekki stærri en 10 mg á 72 klst. við samhliða lyfjagjöf með Genvoya. |
| GEÐDEYFÐARLYF | | |
| Sertralín (50 mg stakur skammtur)/elvitegravír (150 mg einu sinni á dag)/kóbísistat (150 mg einu sinni á dag)/emtricitabín (200 mg einu sinni á dag)/tenófóvír alafenamíð (10 mg einu sinni á dag) ⁵ | Elvitegravír: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenófóvír alafenamíð: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sertralín: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ | Styrkur sertralíns verður ekki fyrir áhrifum af samhliða lyfjagjöf með Genvoya. Engin þörf er á aðlögun skammta við samhliða lyfjagjöf. |
| Þríhringlaga geðdeyfðarlyf (TCA) Trazodon Sértækir serótónín-endurupptökuhemlar (SSRI) Escitalopram | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Styrkur geðdeyfðarlyfja kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með kóbísistati. | Mælt er með vandlegri skammtatitrun geðdeyfðarlyfs og eftirliti með svörum. |
| ÓNÆMISBÆLANDI LYF | | |
| Cýklósporín Sírólímús Takrólímús | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Styrkur þessara ónæmisbælandi lyfja kann að aukast við lyfjagjöf með kóbísistati. | Mælt er með eftirliti með meðferð við samhliða lyfjagjöf með Genvoya. |

| Lyf eftir virkniflokki | Áhrif á lyfjapéttni. Meðalprósentsbreyting á AUC, C _{max} , C _{min} ¹ | Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf með Genvoya |
|--|--|--|
| RÓANDI LYF/SVEFNLYF | | |
| Búspírón Klóræzepat Díazepam Estazólám Flúrazepam Lórazepam Tríazólám Zolpidem | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Tríazólám umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A. Samhliða lyfjagjöf með Genvoya kann að valda aukningu á styrk þessa lyfs í blóðvökva, en því fylgja hugsanlega alvarlegar eða lífshættulegar aukaverkanir. Styrkur annarra bensódíazepína, svo sem díazepams, kann að aukast við lyfjagjöf með Genvoya. Byggt á brotthvarfsleiðum lórazepams sem ekki eru CYP-miðlaðar er ekki búist við neinum áhrifum á styrk í blóðvökva við samhliða lyfjagjöf með Genvoya. | Samhliða lyfjagjöf Genvoya og tríazólams er frábending (sjá kafla 4.3). Ef um er að ræða önnur róandi lyf/svefnlyf getur þurft að minnka skammta og ráðlagt er að hafa eftirlit með styrk. |
| Mídazólám til inntöku (2,5 mg stakur skammtur)/tenófóvír alafenamíð (25 mg einu sinni á dag) Mídazólám gefið í bláæð (1 mg stakur skammtur)/tenófóvír alafenamíð (25 mg einu sinni á dag) | Mídazólám: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Mídazólám umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A. Vegna þess að kóbísistat er fyrir hendi, kann samhliða lyfjagjöf með Genvoya að valda aukningu á styrk þessa lyfs í blóðvökva, en því fylgja hugsanlega alvarlegar eða lífshættulegar aukaverkanir. | Samhliða lyfjagjöf Genvoya og mídazólams til inntöku er frábending (sjá kafla 4.3). |
| ÞVAGSÝRUGIGTARLYF | | |
| Kolkisín | Milliverkanir ekki rannsakaðar við nein innihaldsefni Genvoya. Samhliða lyfjagjöf með Genvoya kann að valda aukningu á styrk þessa lyfs í blóðvökva | Þörf getur verið á að minnka skammta af kolkisíni. Genvoya skal ekki gefa ásamt kolkisíni hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. |

N/A = Á ekki við

DOAC = Segavarnarlyf með beina verkun

- 1 Þegar gögn liggja fyrir úr rannsóknum á lyfjamilliverkunum.
- 2 Þessar rannsóknir voru framkvæmdar á elvitegravíri örvuðu með rítónavíri.
- 3 Þetta eru lyf af flokki þar sem búast má við svipuðum milliverkunum.
- 4 Þessi rannsókn var framkvæmd með elvitegravíri/kóbísistati/emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíl fúmarati.
- 5 Þessi rannsókn var framkvæmd með Genvoya.
- 6 Þessi rannsókn var framkvæmd með emtrícítabíni/tenófóvír alafenamíði.
- 7 Þessi rannsókn var framkvæmd með voxílaprevíri 100 mg til viðbótar til að ná fram þeirri útsetningu fyrir voxílaprevíri sem gert er ráð fyrir hjá sjúklingum með HCV-sýkingu.

Rannsóknir á öðrum lyfjum

Byggt á lyfjamilliverkunum sem framkvæmdar voru á Genvoya eða innihaldsefnum Genvoya varð hvorki vart við klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir né búist við þeim milli innihaldsefna Genvoya og eftirfarandi lyfja: entecavír, famcíklóvír, ríbavírín, famótídín og ómeprazól.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Samhliða notkun Genvoya skal nota örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Meðganga

Engar fullnægjandi rannsóknir með góðum samanburði hafa verið framkvæmdar með Genvoya eða efnisþáttum þess á meðgöngu. Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun Genvoya á meðgöngu. Umtalsverðar upplýsingar liggja hins vegar fyrir um notkun emtrícítabíns á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) og þær benda til þess að það valdi hvorki vansköpun né eiturveknum á fóstur/nýbura.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa elvitegravírs, kóbísistats eða emtrícítabíns sem gefin eru hvert fyrir sig á frjósemi, meðgöngu, þroska fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu. Rannsóknir á tenófóvír alafenamíði hafa ekki sýnt nein merki um skaðleg áhrif tenófóvír alafenamíðs á frjósemi, meðgöngu eða þroska fósturs (sjá kafla 5.3).

Sýnt hefur verið fram á að meðferð með kóbísistati og elvitegravíri á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu leiðir til minnkaðrar útsetningar fyrir elvitegravíri (sjá kafla 5.2). Gildi kóbísistats lækka og hugsanlegt er að það veiti ekki nægilega örvun. Slík verulega minnkuð útsetning fyrir elvitegravíri kann að leiða til veirufræðilegs meðferðarrests og aukinnar hættu á HIV-smiti frá móður til barns. Því skal ekki hefja meðferð með Genvoya á meðgöngu og skipta skal yfir í aðra meðferð hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með Genvoya stendur (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort elvitegravír, kóbísistat eða tenófóvír alafenamíð skiljast út í brjóstamjólk. Emtrícítabín skilst út í brjóstamjólk. Í dýrarannsóknnum hefur komið í ljós að elvitegravír, kóbísistat og tenófóvír skiljast út í mjólk.

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif elvitegravírs, kóbísistats, emtrícítabíns og tenófóvírs á börn sem eru á brjósti. Þar af leiðandi eiga konur með barn á brjósti ekki að nota Genvoya.

Til að koma í veg fyrir að HIV-smit berist til barnsins er mælt með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi frjósemi við notkun Genvoya hjá mönnum. Í dýrarannsóknnum varð ekki vart við nein áhrif elvitegravírs, kóbísistats, emtrícítabíns eða tenófóvír alafenamíðs á mökun eða frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Genvoya getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að greint hefur verið frá tilvikum um sundl meðan á meðferð með Genvoya stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Mat á aukaverkunum er byggt á öryggisupplýsingum úr öllum 2. stigs og 3. stigs rannsóknnum með Genvoya og úr gögnum sem byggjast á reynslu eftir að lyfið kom á markað. Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um í klínískum lyfjarannsóknnum á 144 vikna tímabili voru ógleði (11%), niðurgangur (7%) og höfuðverkur (6%).

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Aukaverkanirnar í töflu 2 eru skráðar eftir líffærakerfum og tíðni. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tafla 2: Tafla yfir aukaverkanir

| Tíðni | Aukaverkun |
|--|--|
| <i>Blóð og eitlar</i> | |
| Sjaldgæfar: | blóðleysi ¹ |
| <i>Geðræn vandamál</i> | |
| Algengar: | afbrigðilegir draumar |
| Sjaldgæfar: | sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir (hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóma), þunglyndi ² |
| <i>Taugakerfi</i> | |
| Algengar: | höfuðverkur, sundl |
| <i>Meltingarfæri</i> | |
| Mjög algengar: | ógleði |
| Algengar: | niðurgangur, uppköst, kviðverkir, vindgangur |
| Sjaldgæfar: | meltingarónot |
| <i>Húð og undirhúð</i> | |
| Algengar: | útbrot |
| Sjaldgæfar: | ofsabjúgur ^{3,4} , kláði, ofsakláði ⁴ |
| <i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i> | |
| Algengar: | þreyta |

1 Ekki varð vart við þessa aukaverkun í 3. stigs klínísku rannsóknunum á Genvoya en hún kom fram í klínískum lyfjarannsóknum eða samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu með emtrícítabíni við notkun ásamt öðrum retróveirulyfjum.

2 Ekki varð vart við þessa aukaverkun í 3. stigs klínísku rannsóknunum á Genvoya en hún kom fram í klínískum lyfjarannsóknum á elvitegravíri við notkun ásamt öðrum retróveirulyfjum.

3 Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar lyfja sem innihalda emtrícítabín.

4 Þessi aukaverkun kom fram við öryggiseftirlit í kjölfar markaðssetningar lyfja sem innihalda tenófóvír alafenamíð.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á meðferð gegn retróveirum stendur (sjá kafla 4.4).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf CART getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsónæmisraskanir (svo sem Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu), þó er tíminn, sem tilkynnt hefur verið um fram að því að vart verður við sjúkdóm, breytilegri og slík tilvik geta átt sér stað mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Beindrep

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun CART í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Breytingar á kreatíníni í sermi

Kóbísístat eykur kreatíníni í sermi vegna hömlunar pípluseytingar án þess að hafa áhrif á gauklavirkni. Í klínískum lyfjarannsóknum á Genvoya kom fram aukning á kreatíníni í sermi í 2. meðferðarviku og henni var viðhaldið út viku 144. Hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður varð vart við meðalbreytingu frá upphafsgildi sem nam $0,04 \pm 0,12$ mg/dl ($3,5 \pm 10,6$ $\mu\text{mól/l}$) eftir 144 vikna meðferð. Meðalaukning frá upphafsgildi var minni í Genvoya hópnum en hjá elvitegravír

150 mg/kóbisistat 150 mg/emtrícítabín 200 mg/tenófóvír tvísóproxíl (sem fúmarat) 245 mg (E/C/F/TDF) hópnum í viku 144 (munur -0,04, $p < 0,001$).

Breytingar á blóðfitumælingum

Í rannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður varð vart við aukningu frá upphafsgildi hjá báðum meðferðarhópum hvað varðar fastandi fitugildin heildarkólesteról, beint lágbéttnituprótein (LDL, *low-density lipoprotein*), háþéttnituprótein (HDL, *high-density lipoprotein*) og þríglýseríð í viku 144. Miðgildisaukning á þessum breytum frá upphafsgildi var meiri í Genvoya hópnum en hjá E/C/F/TDF hópnum í viku 144 ($p < 0,001$ hvað varðar mun á meðferðarhópum varðandi fastandi heildarkólesteról, beint LDL og HDL kólesteról og þríglýseríð). Miðgildisbreyting (Q1, Q3) frá upphafsgildi hvað varðar heildarkólesteról miðað við hlutfall HDL kólesteróls í viku 144 var 0,2 (-0,3; 0,7) í Genvoya hópnum og 0,1 (-0,4; 0,6) í E/C/F/TDF hópnum ($p = 0,006$ hvað varðar mun á meðferðarhópum).

Börn

Öryggi Genvoya var metið í 48 vikur hjá HIV-1 sýktum unglingum á aldrinum 12 til < 18 ára sem vógu ≥ 35 kg ($n = 100$), hjá börnum á aldrinum 7 til < 12 ára sem vógu > 25 kg ($n = 52$) og hjá börnum á aldrinum 3 til 9 ára og sem vógu ≥ 14 til < 25 kg ($n = 27$). Öryggissnið hjá börnum sem fengu meðferð með Genvoya var svipað og hjá fullorðnum. Eftir 48 vikna meðferð með Genvoya, hefur verið greint frá minnkaðri beinþéttni um $\geq 4\%$ í hrygg og öllum líkamanum fyrir utan höfuð (TBLH) hjá 2,1% (1/47) og 0,0% unglunga, hjá 12,2% (6/49) og 3,9% (2/51) barna á aldrinum 7 til < 12 ára sem vógu a.m.k. 25 kg og hjá 3,7% (1/27) og 0,0% barna 3 ára og eldri sem vógu a.m.k. 14 kg til < 25 kg, í sömu röð.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Öryggi Genvoya hjá 248 HIV-1 sýktum sjúklingum, sem höfðu annaðhvort ekki fengið meðferð áður ($n = 6$) eða voru veirufræðilega bældir ($n = 242$) með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasíunarhraði með Cockcroft Gault aðferð [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/mín.), var metið í 144 vikur í opinni klínískri lyfjarannsókn (GS-US-292-0112). Öryggissnið Genvoya hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi var svipað og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.1).

Öryggi Genvoya hjá 55 veirufræðilega bældum sjúklingum með HIV-1 sýkingu og nýrnasjúkdóm á lokastigi (eGFR_{CG} < 15 ml/mín.) sem voru í langvarandi blóðskilun var metið í 48 vikur í eins arms, opinni, klínískri lyfjarannsókn (GS-US-292-1825). Engin ný öryggisvandamál komu fram hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í langvarandi blóðskilun og fengu Genvoya (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar sem eru samhliða sýktir af HIV og HBV

Öryggi Genvoya var metið hjá 72 sjúklingum sem voru samhliða sýktir af HIV/HBV og í meðferð við HIV í opinni klínískri lyfjarannsókn (GS-US-292-1249), til og með viku 48, þar sem sjúklingar skiptu úr annarri meðferð með andretróveirulyfi (sem innihélt tenófóvír tvísóproxíl hjá 69 af 72 sjúklingum) yfir í Genvoya. Byggt á þessum takmörkuðu upplýsingum var öryggissnið Genvoya hjá sjúklingum sem voru samhliða sýktir af HIV/HBV svipað og hjá sjúklingum sem aðeins voru sýktir af HIV-1.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Við ofskömmtun skal fylgjast náið með sjúklingi um merki eitrunar (sjá kafla 4.8). Meðferð við ofskömmtun Genvoya felur í sér almennar stuðningsaðgerðir svo sem eftirlit með lífsmörkum auk athugunar á klínísku ástandi sjúklings.

Þar sem elvitegravír og kóbísistat bindast verulega blóðvökvaprótínunum er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja þau í verulegu magni með blóðskilun eða kviðskilun. Hægt er að fjarlægja emtrícítabín með blóðskilun sem fjarlægir u.þ.b. 30% af skammti emtrícítabíns með 3 klst. skilun sem hefst innan 1,5 klst. eftir skömmtun emtrícítabíns. Tenófóvír er fjarlæggt á árangursríkan hátt með blóðskilun með skilunarstuðli sem nemur u.þ.b. 54%. Ekki er vitað hvort unnt er að fjarlægja emtrícítabín eða tenófóvír með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til almennrar notkunar; veirusýkingalyf til meðferðar á HIV-sýkingum, blöndur. ATC-flokkur: J05AR18.

Verkunarháttur

Elvitegravír er HIV-1 hemill á samþættingu strengja (INSTI, *Integrase strand transfer inhibitor*). Integrasi er HIV-1 kóðað ensím sem er nauðsynlegt fyrir veirueftirmyndun. Hemlun integrasa kemur í veg fyrir samþættingu HIV-1 deoxý-ribósakjarnsýru (DNA) í DNA genamengi hýsils og blokkar þannig myndun HIV-1 forveiru og útbreiðslu veirusýkingar.

Kóbísistat er valbundinn, virkniháður hemill sýtókróma ensíma P450 (CYP) af undirgreininni CYP3A. Hemlun kóbísistats á CYP3A miðluðum umbrotum eykur altæka útsetningu fyrir CYP3A hvarfefnum, svo sem elvitegravíri, þegar aðgengi er takmarkað og helmingunartími stytur af völdum CYP3A-háðra umbrota.

Emtrícítabín er núkleósíðbakritahemill (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) og núkleósíðhliðstæða 2'-deoxýcítidíns. Emtrícítabín fosfórast fyrir tilstilli frumuensíma í emtrícítabín þrífosfat. Emtrícítabín þrífosfat hamlar eftirmyndun HIV með innleiðingu inn í veiru DNA fyrir tilstilli HIV bakrita (RT) og stöðvar þannig lengingu DNA keðjunnar. Emtrícítabín er virkt gegn HIV-1, HIV-2 og HBV.

Tenófóvír alafenamíð er núkleótíðbakritahemill og fosfónamídat forlyf tenófóvírs (2'-deoxýadenósín mónófosfat hliðstæða). Tenófóvír alafenamíð berst inn í frumur og vegna aukins stöðugleika í blóðvökva og virkjun innan frumna fyrir tilstilli vatnsrofs af völdum catepsíns A er tenófóvír alafenamíð virkara en tenófóvír tvísóproxíl við mettn tenófóvírs í einkjarna blóðfrumum (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) (svo sem eitilfrumum og öðrum HIV markfrumum) og átfrumum. Tenófóvír innan frumna er síðan fosfórýlerað yfir í lyfjafræðilega virka umbrotsefnið tenófóvír tvífosfat. Tenófóvír tvífosfat hamlar eftirmyndun HIV með innlimun í veiru DNA fyrir tilstilli HIV bakrita og stöðvar þannig lengingu DNA keðjunnar. Tenófóvír er virkt gegn HIV-1, HIV-2 og HBV.

Virgni gegn veirum *in vitro*

Elvitegravír, emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð sýndu samverkandi virkni gegn veirum í frumuræktun. Samverkandi verkun gegn veirum var viðhaldið hvað varðar elvitegravír, emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð í prófum þar sem kóbísistat var fyrir hendi.

Áhrif elvitegravírs gegn veirum voru metin gegn HIV-1 rannsóknarstofustofnum og við klínískar aðstæður í eitilkímfrumum, einkyrningum/átfrumum og eitilfrumum í blóði og gildi 50% hrifstyrks

(EC₅₀) voru á bilinu 0,02 til 1,7 nM. Elvitegravír sýndi áhrif gegn veirum í frumurækt gegn HIV-1 greinum A, B, C, D, E, F, G og O (EC₅₀ gildi voru á bilinu 0,1 til 1,3 nM) og virkni gegn HIV-2 (EC₅₀ sem nam 0,53 nM).

Kóbísistat hefur enga greinanlega veiruvirkni gegn HIV-1 og blokkar ekki áhrif elvitegravírs, emtrícítabíns eða tenófóvírs gegn veirum.

Áhrif emtrícítabíns gegn veirum voru metin gegn HIV-1 rannsóknarstofustofnum og við klínískar aðstæður í frumulínum eitilkímfrumna (lymphoblastoid cell lines), MAGI-CCR5 frumulínu og einkjarna blóðfrumum. EC₅₀ gildi emtrícítabíns voru á bilinu 0,0013 til 0,64 µM. Emtrícítabín sýndi áhrif gegn veirum í frumurækt gagnvart HIV-1 greinum A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀ gildi voru á bilinu 0,007 til 0,075 µM) og virkni gegn HIV-2 (EC₅₀ gildi voru á bilinu 0,007 til 1,5 µM.)

Áhrif tenófóvírs alafenamíðs gegn veirum voru metin gegn HIV-1 rannsóknarstofustofnum af undirgerð B og við klínískar aðstæður í frumulínum eitilkímfrumna, einkjarna blóðfrumum, einkyrningum/átfrumum og CD4⁺-T eítílfrumum. EC₅₀ gildi tenófóvírs alafenamíðs voru á bilinu 2,0 til 14,7 nM. Tenófóvír alafenamíð sýndi áhrif gegn veirum í frumurækt gagnvart öllum HIV-1 flokkum (M, N og O), m.a. undirgerðum A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀ gildi voru á bilinu 0,10 til 12,0 nM) og sýndi stofnsértæka virkni gegn HIV-2 (EC₅₀ gildi voru á bilinu 0,91 til 2,63 nM).

Ónæmi

In vitro

Minnkað næmi fyrir elvitegravíri tengist oftast frumkomnu stökkbreytingunum T66I, E92Q og Q148R í integrasa. Aðrar stökkbreytingar í integrasa sem fram komu í frumuræktuninni voru meðal annars H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q og R263K. HIV-1 með völdu raltegravír skiptihvörfunum T66A/K, Q148H/K og N155H sýndi krossónæmi fyrir elvitegravíri.

Ekki var hægt að sýna fram á neitt *in vitro* ónæmi með kóbísistati vegna skorts þess á virkni gegn veirum.

Minnkað næmi fyrir emtrícítabíni tengist M184V/I stökkbreytingum í HIV-1 bakritum.

HIV-1 stofnar með minnkað næmi fyrir tenófóvíri alafenamíði tjá K65R stökkbreytingu í HIV-1 bakritum; auk þess hefur tímabundið orðið vart við K70E stökkbreytingu í HIV-1 bakritum. HIV-1 stofnar með K65R stökkbreytingu eru með vægt skert næmi gegn abacavíri, emtrícítabíni, tenófóvíri og lamivúdíni.

Hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður

Í safngreiningu var framkvæmd arfgerðargreining á HIV-1 stofnum úr blóðvökva sjúklinga sem ekki höfðu fengið meðferð gegn retróveirum áður og fengu Genvoya í 3. stigs rannsóknum GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 með HIV-1 RNA \geq 400 eintök/ml við staðfestan veirufraðilegan meðferðarrest í viku 144 eða þegar hætt var snemma að taka rannsóknarlyfið. Fram að viku 144 varð vart við eina eða fleiri stökkbreytingu sem tengdust frumkomnu ónæmi gegn elvitegravíri, emtrícítabíni eða tenófóvíri alafenamíði í HIV-1 stofnum úr 12 af 22 sjúklingum með metanlegar arfgerðarupplýsingar í pörðum gögnum um upphafsgildi og einangraða stofna þar sem meðferð með Genvoya hafði ekki dugað (12 af 866 sjúklingum [1,4%]) samanborið við 12 af 20 einangruðum stofnum þar sem meðferð hafði ekki dugað hjá sjúklingum með metanlegar arfgerðarupplýsingar í meðferðarhópnum sem fékk E/C/F/TDF (12 af 867 sjúklingum [1,4%]). Í þeim HIV-1 stofnum úr 12 sjúklingum sem mynduðu ónæmi í Genvoya hópnum, voru þær stökkbreytingar sem fram komu M184V/I (n = 11) og K65R/N (n = 2) í bakritum og T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) og N155H (n = 2) í integrasa. Í þeim HIV-1 stofnum úr 12 sjúklingum sem mynduðu ónæmi í E/C/F/TDF hópnum, voru þær stökkbreytingar sem fram komu M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) og L210W (n = 1) í bakritum og E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) og N155H/S (n = 3) í integrasa. Flestir HIV-1 stofnar úr sjúklingum í báðum meðferðarhópnum sem mynduðu ónæmisstökkbreytingar gegn elvitegravíri mynduðu ónæmi gegn bæði emtrícítabíni og elvitegravíri.

Í svipgerðargreiningum hjá sjúklingum í greiningarhópum á lokastigum ónæmis voru 7 af 22 sjúklingum (32%) með HIV-1 stofna með skert næmi fyrir elvitegravíri í Genvoya hópnum samanborið við HIV-1 stofna úr 7 af 20 sjúklingum (35%) í E/C/F/TDF hópnum, HIV-1 stofnar úr 8 sjúklingum (36%) með skert næmi fyrir emtrícítabíni í Genvoya hópnum samanborið við HIV-1 stofna úr 7 sjúklingum (35%) í E/C/F/TDF hópnum. Einn sjúklingur í Genvoya hópnum (1 af 22 [4,5%]) og 2 sjúklingar í E/C/F/TDF hópnum (2 af 20 [10%]) var með skert næmi fyrir tenófóvíri.

Hjá veirufræðilega bældum sjúklingum

Þrjú sjúklingar með nýtilkomið HIV-1 ónæmi gegn Genvoya komu fram (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) fram að viku 96 í klínískri lyfjarannsókn hjá veirufræðilega bældum sjúklingum sem skiptu úr meðferð með emtrícítabíni/tenófóvír tvísóproxíli og þriðja lyfi (GS-US-292-0109, n = 959).

Hjá sjúklingum með HIV sem eru samhliða sýktir af HBV

Í klínískri lyfjarannsókn hjá veirufræðilega bældum HIV sjúklingum samhliða sýktir af langvinnri lifrabólgu B, sem fengu Genvoya í 48 vikur (GS-US-292-1249, n = 72), uppfylltu 2 sjúklingar skilyrði fyrir ónæmisgreiningu. Engin skiptihvörf aminósýru sem tengdust ónæmi fyrir neinu innihaldsefna Genvoya greindust hjá HIV-1 eða HBV frá þessum tveimur sjúklingum.

Krossónæmi hjá sjúklingum sem eru sýktir af HIV-1, hafa ekki fengið meðferð áður eða eru veirufræðilega bældir

Elvitegravír ónæmar veirur sýna mismunandi mikið krossónæmi gagnvart raltegravíri, sem er INSTI, eftir tegund og fjölda stökkbreytinga. Veirur sem tjá T661/A stökkbreytingar viðhalda næmi fyrir raltegravíri þrátt fyrir að flest önnur mynstur sýni minnkað næmi fyrir raltegravíri. Veirur sem tjá stökkbreytingar í tengslum við ónæmi fyrir elvitegravíri eða raltegravíri viðhalda næmi fyrir dolutegravíri.

Veirur með M184V/I skiptihvarfið sem voru ónæmar fyrir emtrícítabíni höfðu krossónæmi fyrir lamívúdíni, en viðhéldu næmi sínu fyrir dídánósíni, stavúdíni, tenófóvíri og zídóvúdíni.

K65R og K70E stökkbreytingarnar valda skertu næmi fyrir abacavíri, dídánósíni, lamívúdíni, emtrícítabíni og tenófóvíri, en viðhéldu næmi sínu fyrir zídóvúdíni.

Klínískar upplýsingar

HIV-1 sýktir sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Í rannsóknum GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1 annaðhvort til að fá Genvoya (n = 866) einu sinni á dag eða elvitegravír 150 mg/kóbísístat 150 mg/emtrícítabín 200 mg/tenófóvír tvísóproxíl (sem fúmarat) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) einu sinni á dag. Meðalgildi aldurs var 36 ár (bil 18-76), 85% voru karlkyns, 57% voru hvítir, 25% voru svartir og 10% voru Asíubúar. Nítján prósent sjúklinga voru skráðir af spænskum/suður-amerískum uppruna. Meðalgildi HIV-1 RNA í blóðvökva í upphafi var 4,5 log₁₀ eintök/ml (bil 1,3-7,0) og 23% var með veirumagn í upphafi sem nam > 100.000 eintök/ml. Meðalgildi CD4+ frumutalningar í upphafi var 427 frumur/mm³ (bil 0-1.360) og 13% voru með CD4+ frumutalningu < 200 frumur/mm³.

Genvoya sýndi tölfræðilega yfirburði við að ná HIV-1 RNA < 50 eintök/ml þegar það var borið saman við E/C/F/TDF í viku 144. Hlutfallslegur munur var 4,2% (95% CI: 0,6% til 7,8%). Samansafnaðar niðurstöður meðferðar í vikum 48 og 144 koma fram í töflu 3.

Tafla 3: Samansafnaðar veirufræðilegar niðurstöður rannsókna GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 í vikum 48 og 144^{a,b}

| | Vika 48 | | Vika 144 | |
|---|-------------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|
| | Genvoya (n = 866) | E/C/F/TDF (n = 867) | Genvoya (n = 866) | E/C/F/TDF (n = 867) |
| HIV-1 RNA < 50 eintök/ml | 92% | 90% | 84% | 80% |
| Meðferðarmunur | 2,0% (95% CI: -0,7% til 4,7%) | | 4,2% (95% CI: 0,6% til 7,8%) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml^c | 4% | 4% | 5% | 4% |
| Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48 eða 144 | 4% | 6% | 11% | 16% |
| Hætt að nota rannsóknarlyf vegna aukaverkunar eða dauða ^d | 1% | 2% | 1% | 3% |
| Hætt að nota rannsóknarlyf af öðrum ástæðum og síðasta fyrirliggjandi HIV-1 RNA < 50 eintök/ml ^e | 2% | 4% | 9% | 11% |
| Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en rannsóknarlyfið notað | 1% | < 1% | 1% | 1% |
| Hlutfall (%) sjúklinga með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir undirflokki | | | | |
| Aldur | | | | |
| < 50 ár | 716/777 (92%) | 680/753 (90%) | 647/777 (83%) | 602/753 (80%) |
| ≥ 50 ár | 84/89 (94%) | 104/114 (91%) | 82/89 (92%) | 92/114 (81%) |
| Kyn | | | | |
| Karlkyns | 674/733 (92%) | 673/740 (91%) | 616/733 (84%) | 603/740 (81%) |
| Kvenkyns | 126/133 (95%) | 111/127 (87%) | 113/133 (85%) | 91/127 (72%) |
| Kynþáttur | | | | |
| Svartir | 197/223 (88%) | 177/213 (83%) | 168/223 (75%) | 152/213 (71%) |
| Aðrir en svartir | 603/643 (94%) | 607/654 (93%) | 561/643 (87%) | 542/654 (83%) |
| Veirumagn í upphafi | | | | |
| ≤ 100.000 eintök/ml | 629/670 (94%) | 610/672 (91%) | 567/670 (85%) | 537/672 (80%) |
| > 100.000 eintök/ml | 171/196 (87%) | 174/195 (89%) | 162/196 (83%) | 157/195 (81%) |
| CD4+ frumutalning í upphafi | | | | |
| < 200 frumur/mm ³ | 96/112 (86%) | 104/117 (89%) | 93/112 (83%) | 94/117 (80%) |
| ≥ 200 frumur/mm ³ | 703/753 (93%) | 680/750 (91%) | 635/753 (84%) | 600/750 (80%) |
| HIV-1 RNA < 20 eintök/ml | 84,4% | 84,0% | 81,1% | 75,8% |
| Meðferðarmunur | 0,4% (95% CI: -3,0% til 3,8%) | | 5,4% (95% CI: 1,5% til 9,2%) | |

E/C/F/TDF = elvitegravír/kóbísisat/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat

- a Tímabilið vika 48 er frá degi 294 til 377 (að þeim meðtöldum); tímabilið vika 144 er frá degi 966 til 1049 (að þeim meðtöldum).
- b Í báðum rannsóknunum var sjúklingum skipt eftir HIV-1 RNA í upphafi (≤ 100.000 eintök/ml, > 100.000 eintök/ml til ≤ 400.000 eintök/ml eða > 400.000 eintök/ml), eftir CD4+ frumutalningu (< 50 frumur/μl, 50-199 frumur/μl eða ≥ 200 frumur/μl) og eftir svæði (BNA eða utan BNA).
- c Að meðtöldum sjúklingum með ≥ 50 eintök/ml í viku 48 eða 144; sjúklinga sem hættu meðferð snemma vegna lítillar eða engar verkunar; sjúklinga sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða engar verkunar og sem voru með veirugildi ≥ 50 eintök/ml þegar meðferð var hætt.
- d Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð vegna aukaverkunar eða dauða á hvaða tímabili sem er frá degi 1 og út tímabilið ef engar veirufræðilegar upplýsingar lágu fyrir um meðferð á þessu tiltekna tímabili.
- e Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða engar verkunar, t.d.drógu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni, o.s.frv.

Meðalaukning CD4+ frumutalningar frá upphafsgildi var 230 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Genvoya og 211 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með E/C/F/TDF (p = 0,024) í viku 48, og 326 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Genvoya og 305 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með E/C/F/TDF (p = 0,06) í viku 144.

HIV-1 sjúktir, veirufræðilega bældir sjúklingar

Í rannsókn GS-US-292-0109 voru verkun og öryggi í tengslum við það að skipta úr annaðhvort efavirenzi (EFV)/emtrícítabíni (FTC)/tenófóvír tvísóproxíli, FTC/tenófóvír tvísóproxíli auk

atazanavírs (örvað með annaðhvort kóbísistati eða ritonavíri) eða E/C/F/TDF yfir í Genvoya metin í slembiraðaðri opinni rannsókn hjá veirufraðilega bældum (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) fullorðnum einstaklingum sem voru sýktir af HIV-1 (n = 1.436). Sjúklingar verða að hafa hlotið stöðuga hömlun (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) með samanburðarmeðferð í a.m.k. 6 mánuði og verið með HIV-1 án ónæmisstökkbreytinga í tengslum við efnisþætti Genvoya áður en þátttaka hófst í rannsókninni. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 annaðhvort til að skipta yfir í Genvoya við upphafsgildi (n = 959) eða vera áfram í samanburðarmeðferð gegn retróveirum (n = 477). Meðalgildi aldurs sjúklinga var 41 ár (bil 21-77), 89% voru karlkyns, 67% voru hvítir og 19% voru svartir. Meðalgildi CD4+ frumutalningar í upphafi var 697 frumur/mm³ (bil 79-1.951). Sjúklingum var skipt eftir fyrri meðferð. Við skimun fengu 42% sjúklinga FTC/tenófóvír tvísóproxíl auk atazanavírs (örvað með annaðhvort kóbísistati eða ritonavíri), 32% sjúklinga fengu E/C/F/TDF og 26% sjúklinga fengu EFV/FTC/tenófóvír tvísóproxíl.

Það að skipta úr meðferð með tenófóvír tvísóproxíli yfir í Genvoya reyndist betur til að viðhalda HIV-1 RNA < 50 eintök/ml samanborið við það þegar samanburðarmeðferð er haldið áfram (tafla 4).

Tafla 4: Veirufraðilegar niðurstöður úr rannsókn GS-US-292-0109 í vikum 48^a og 96^b

| | Vika 48 | | Vika 96 | |
|---|--|--|--|--|
| | Genvoya (n = 959) | Meðferð við upphafsgildi (n = 477) | Genvoya (n = 959) | Meðferð við upphafsgildi (n = 477) |
| HIV-1 RNA < 50 eintök/ml | 97% | 93% | 93% | 89% |
| Meðferðarmunur | 4,1% (95% CI: 1,6% til 6,7%, p < 0,001 ^c) | | 3,7% (95% CI: 0,4% til 7,0%, p < 0,017 ^c) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml^d | 1% | 1% | 2% | 2% |
| Engar veirufraðilegar upplýsingar í viku 48/viku 96 | 2% | 6% | 5% | 9% |
| Hætt að nota rannsóknarlyf vegna aukaverkunar eða dauða ^e | 1% | 1% | 1% | 3% |
| Hætt að nota rannsóknarlyf af öðrum ástæðum og síðasta fyrirleggjandi HIV-1 RNA < 50 eintök/ml ^f | 1% | 4% | 3% | 6% |
| Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en rannsóknarlyfið notað | 0% | < 1% | 1% | < 1% |
| Hlutfall (%) sjúklinga með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir fyrri meðferð | | | | |
| EFV/FTC/tenófóvír tvísóproxíl | 96% | 90% | 90% | 86% |
| FTC/tenófóvír tvísóproxíl auk örvaðs atazanavírs | 97% | 92% | 92% | 88% |
| E/C/F/TDF | 98% | 97% | 96% | 93% |

EFV = efavírenz; FTC = emtrícítabín; E/C/F/TDF = elvitegravír/kóbísistat/emtrícítabín/tenófóvír tvísóproxíl fúmarat

a Tímabilið vika 48 er frá degi 294 til 377 (að þeim meðtöldum).

b Tímabilið vika 96 er frá degi 630 til 713 (að þeim meðtöldum).

c P-gildi fyrir yfirburðaprófið þar sem prósentuhlutföll veirufraðilegs árangurs voru borin saman var úr CMH prófi sem var skipt eftir fyrri meðferð (EFV/FTC/tenófóvír tvísóproxíl, FTC/tenófóvír tvísóproxíl auk örvaðs atazanavírs eða E/C/F/TDF).

d Að meðtöldum sjúklingum með ≥ 50 eintök/ml í viku 48 eða viku 96; sjúklinga sem hættu meðferð snemma vegna lítillar eða enngar verkunar; sjúklinga sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða enngar verkunar og sem voru með veirugildi ≥ 50 eintök/ml þegar meðferð var hætt.

e Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð vegna aukaverkunar eða dauða á hvaða tímabili sem er frá degi 1 og út tímabilið ef engar veirufraðilegar upplýsingar lágu fyrir um meðferð á þessu tiltekna tímabili.

f Að meðtöldum sjúklingum sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauða eða lítillar eða enngar verkunar, t.d. drögu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni o.s.frv.

HIV-1 sýktir sjúklingar með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi

Í rannsókn GS-US-292-0112 voru verkun og öryggi Genvoya metin í opinni klínískri lyfjarannsókn hjá 242 HIV-1 sýktum sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi (eGFR_{CG}: 30-69 ml/mín.). Sjúklingar voru veirufræðilega bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í a.m.k. 6 mánuði áður en skipt var yfir í Genvoya. Meðalgildi aldurs var 58 ár (bil 24-82) og 63 sjúklingar (26%) voru ≥ 65 ára. Sjötíu og níu prósent voru karlkyns, 63% voru hvítir, 18% voru svartir og 14% voru Asíubúar. Þrettán prósent sjúklinga voru skráðir af spænskum/suður-amerískum uppruna. Við upphafsgildi voru 80 sjúklingar (33%) með eGFR_{CG} < 50 ml/mín. og 162 sjúklingar voru með eGFR_{CG} ≥ 50 ml/mín. Í upphafi var miðgildi eGFR 56 ml/mín. Meðalgildi CD4+ frumutalningar í upphafi var 664 frumur/mm³ (bil 126-1,813).

Í viku 144 viðhéldu 83,1% (197/237 sjúklingar) HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir að skipt var yfir í Genvoya.

Í rannsókn GS-US-292-1825 voru verkun og öryggi Genvoya metin í eins arms, opinni, klínískri lyfjarannsókn hjá 55 HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (eGFR_{CG} < 15 ml/mín.) sem höfðu verið í langvarandi blóðskilun í a.m.k. 6 mánuði áður en skipt var yfir í Genvoya. Sjúklingar voru veirufræðilega bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í a.m.k. 6 mánuði áður en skipt var yfir í Genvoya.

Meðalaldur var 48 ára (bil 23-64). Sjötíu og sex prósent voru karlkyns, 82% voru svartir og 18% voru hvítir. Fimmtán prósent sjúklinga voru skráðir af spænskum/suður-amerískum uppruna. Meðalfjöldi CD4+ frumutalningar í upphafi var 545 frumur/mm³ (bil 205-1473). Í viku 48 viðhéldu 81,8% (45/55 sjúklingar) HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir að skipt var yfir í Genvoya. Engar klínískt marktækar breytingar komu fram í rannsóknnum á fastandi fitugildum hjá sjúklingum sem skiptu yfir í Genvoya.

Sjúklingar sem eru samhliða sýktir af HIV og HBV

Í opinni rannsókn GS-US-292-1249 voru verkun og öryggi Genvoya metin hjá fullorðnum sjúklingum sem eru samhliða sýktir af HIV-1 og langvinnri lifrabólgu B. Sextíu og níu af sjúklingunum 72 fengu áður andretróveirulyf sem inniheldur tenófóvir tvísóproxil. Í upphafi meðferðar með Genvoya höfðu sjúklingarnir 72 verið HIV-bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í minnst 6 mánuði með eða án bælingar HBV DNA og höfðu tempraða lifrarstarfsemi. Meðalaldur var 50 ára (bil 28-67), 92% sjúklinga voru karlkyns, 69% voru hvítir, 18% voru svartir og 10% voru asískir. Meðalgildi CD4+ frumutalningar í upphafi var 636 frumur/mm³ (bil 263-1498). Áttatíu og sex prósent sjúklinga (62/72) voru HBV bældir (HBV DNA < 29 a.e./ml) og 42% (30/72) voru HBeAg jákvæðir í upphafi.

Af þeim sjúklingum sem voru HBeAg jákvæðir í upphafi, náði 1/30 (3,3%) mótefnavendingu og mældist and-HBe í viku 48. Af þeim sjúklingum sem voru HBsAg jákvæðir í upphafi, náðu 3/70 (4,3%) mótefnavendingu og mældist and-HBs í viku 48.

Í viku 48 viðhéldu 92% sjúklinga (66/72) HIV-1 RNA < 50 eintök/ml eftir að hafa skipt yfir í Genvoya. Meðalbreyting CD4+ frumutalningar frá upphafsgildi í viku 48 var -2 frumur/mm³. Níutíu og tvö prósent (66/72 sjúklingum) höfðu HBV DNA < 29 a.e./ml með því að nota greininguna vantar gögn = meðferðarrestur í viku 48. Af þeim 62 sjúklingum sem voru HBV bældir í upphafi voru 59 áfram bældir og hjá 3 vantaði gögn. Af þeim 10 sjúklingum sem voru ekki HBV bældir í upphafi (HBV DNA ≥ 29 a.e./ml), urðu 7 bældir, 2 voru áfram greinanlegir og hjá 1 vantaði gögn.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Genvoya hjá sjúklingum sem eru samtímis sýktir af HIV/HBV sem ekki hafa áður fengið meðferð.

Breytingar á mælingum á beinþéttni

Í rannsóknnum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður var Genvoya sett í samhengi við minniháttar minnkun á beinþéttni (BMD) samanborið við E/C/F/TDF samkvæmt DXA-greiningu á mjöðmum (meðalbreyting: -0,8% samanborið við -3,4%, $p < 0,001$) og lendarhrygg (meðalbreyting: -0,9% samanborið við -3,0%, $p < 0,001$) eftir 144 vikna meðferð.

Vart varð við framför hvað varðar BMD í viku 96 eftir að skipt var yfir í Genvoya úr meðferð með tenófóvír tvísóproxíli, samanborið við það þegar meðferð með tenófóvír tvísóproxíli var haldið áfram.

Breytingar á mælingum á nýrnastarfsemi

Í rannsóknnum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður tengdist Genvoya minni áhrifum á mæligildi sem veita upplýsingar um aukaverkanir á nýru (eftir 144 vikna meðferð, metið með áætluðum gauklasiunarhraða með Cockcroft-Gault aðferð og hlutfalli próteins og kreatínins í þvagi) eftir 96 vikna meðferð með hlutfalli albúmins og kreatínins í þvagi) samanborið við E/C/F/TDF (sjá einnig kafla 4.4). Í þær 144 vikur sem meðferðin stóð yfir hætti enginn þátttakandi notkun Genvoya vegna meðferðartengdra aukaverkana frá nýrum, samanborið við 12 þátttakendur sem hættu notkun E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

Bættum áhrifum á nýru var viðhaldið fram yfir viku 96 hjá sjúklingum sem skiptu yfir í Genvoya samanborið við þá sem héldu áfram meðferð með tenófóvír tvísóproxíli.

Börn

Rannsókn GS-US-292-0106

Í rannsókn GS-US-292-0106 voru verkun, öryggi og lyfjahvörf Genvoya metin í opinni rannsókn hjá HIV-1 sýktum unglingum á aldrinum 12 til < 18 ára sem vógu ≥ 35 kg ($n = 50$) í þýði 1 sem höfðu ekki fengið meðferð áður, hjá veirufræðilega bældum börnum á aldrinum 7 til < 12 ára sem vógu > 25 kg ($n = 52$) í þýði 2 og hjá veirufræðilega bældum börnum á aldrinum 3 til 9 ára sem vógu ≥ 14 til < 25 kg ($n = 27$) í þýði 3.

Sjúklingar í þýði 1 voru að meðaltali 15 ára (bil 12 til 17) og voru 44% karlkyns, 12% Asíubúar og 88% svartir. Í upphafi var meðalgildi HIV-1 RNA í blóðvökva 4,6 \log_{10} eintök/ml, miðgildi CD4+ frumutalningar var 456 frumur/mm³ (bil: 95 til 1.110) og miðgildi CD4+% var 23% (bil: 7 til 45%). Á heildina litið voru 22% HIV-1 RNA $> 100,000$ eintök/ml í blóðvökva í upphafi.

Eftir 48 vikur var hlutfall veirusvörunar gagnvart Genvoya hjá HIV-1 sýktum unglingum sem höfðu ekki fengið meðferð svipað og hlutfall svörunar í rannsóknnum á HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð. Hjá sjúklingum sem fengu Genvoya náðu 92% (46/50) HIV-1 RNA < 50 eintök/ml. Meðalgildi aukningar CD4+ frumutalningar frá upphafsgildi í viku 48 var 224 frumur/mm³. Þrír sjúklingar sýndu veirufræðilegan brest í viku 48; ekkert veirufræðilegt ónæmi greindist gegn Genvoya.

Sjúklingar í þýði 2 voru að meðaltali 10 ára gamlir (á bilinu: 7 til 11), meðalgildi líkamsþyngdar í upphafi var 32 kg (á bilinu: 26 til 58), 42% voru karlar, 25% Asíubúar og 71% svartir. Í upphafi var miðgildi CD4+ frumutalningar 926 frumur/mm³ (á bilinu: 336 til 1.611), og miðgildi CD4+% var 38% (á bilinu: 23 til 51%).

Eftir að skipt var yfir í Genvoya, voru 98% (51/52) sjúklinganna í þýði 2 áfram bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í viku 48. Meðalbreytingin frá upphafsgildi CD4+ frumutalningar og prósentuhlutfalls í viku 48 var -66 frumur/mm³ og -0,6%. Einn af 52 sjúklingum uppfyllti þáttökuskilyrði í þýði fyrir greiningu á ónæmi í viku 48; ekkert nýtilkomið ónæmi fyrir Genvoya greindist í viku 48.

Meðalaldur sjúklinga í þýði 3 var 6 ár (á bilinu: 3 til 9), meðalgildi líkamsþyngdar í upphafi var 19 kg (á bilinu: 15 til 24), 37% voru drengir, 11% asískir og 89% svartir. Í upphafi var miðgildi CD4+ frumutalningar 1.061 fruma/mm³ (á bilinu: 383 til 2.401), og miðgildi CD4+% var 37% (á bilinu: 24 til 53%).

Eftir að skipt var yfir í Genvoya voru 96% (26/27) sjúklinganna í þýði 3 áfram bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í viku 48. Meðalbreytingin frá upphafsgildi CD4+ frumutalningar og prósentuhlutfalls í viku 48 var -179 frumur/mm³ og 0,2%, í sömu röð. Einn sjúklingur var með veirufraðilegan meðferðarrest í viku 48; ekkert nýtilkomið ónæmi fyrir Genvoya greindist í viku 48.

Rannsókn GS-US-292-1515

Í rannsókn GS-US-292-1515 voru verkun og öryggi Genvoya metin í opinni rannsókn hjá HIV-1 sýktum, veirufraðilega bældum unglingum á aldrinum 12 til 18 ára sem vógu ≥ 35 kg (n = 50).

Miðgildi aldurs sjúklinga í rannsókninni voru 15 ár (bil: 12 til 17 ára) og voru 64% kvenkyns og 98% svartir. Í upphafi var miðgildi CD4+ frumutalningar 742 frumur/mm³ (bil: 255 til 1246) og miðgildi CD4+% var 34% (bil: 21 til 53%).

Eftir að skipt var yfir í Genvoya voru 90% (45/50) sjúklinganna áfram bældir (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í viku 48. Meðalbreytingin frá upphafsgildi CD4+ frumutalningar og prósentuhlutfalls í viku 48 var -43 frumur/mm³ og -0,1%, í þessari röð. Fimm einstaklingar sýndu veirufraðilegan brest til rannsóknarloka; ekkert svipgerðar- eða arfgerðarfræðilegt ónæmi fyrir Genvoya fannst.

5.2 Lyfjahlvörð

Frásög

Í kjölfar inntöku með mat hjá HIV-1 sýktum sjúklingum kom hámarks styrkur fram í blóðvökva u.þ.b. 4 klst. eftir skömmtun fyrir elvitegravír, 3 klst. eftir skömmtun fyrir kóbísisat, 3 klst. eftir skömmtun fyrir emtrícítabín og eftir 1 klst. eftir skömmtun fyrir tenófóvír alafenamíð. Meðalgildi C_{max}, AUC_{tau} og C_{trough} (meðaltal ± SD) við stöðugt ástand hjá HIV-1 sýktum sjúklingum, í sömu röð, reyndust 1,7 ± 0,39 µg/ml, 23 ± 7,5 µg•klst./ml og 0,45 ± 0,26 µg/ml fyrir elvitegravír, sem veitir hemlunarhlutfallið ~ 10 (hlutfall C_{trough}: IC₉₅ aðlagð próteinbindingu fyrir villigerð HIV-1 veiru). Samsvarandi meðalgildi C_{max}, AUC_{tau} og C_{trough} (meðaltal ± SD) við stöðugt ástand reyndust 1,1 ± 0,40 µg/ml, 8,3 ± 3,8 µg•klst./ml og 0,05 ± 0,13 µg/ml fyrir kóbísisat, 1,9 ± 0,5 µg/ml, 13 ± 4,5 µg•klst./ml og 0,14 ± 0,25 µg/ml fyrir emtrícítabín. Samsvarandi meðalgildi C_{max} og AUC_{tau} við stöðugt ástand fyrir tenófóvír alafenamíð voru 0,16 ± 0,08 µg/ml og 0,21 ± 0,15 µg•klst./ml, í sömu röð.

Hvað varðar elvitegravír jukust C_{max} og AUC um 22% og 36% með léttari máltíð og um 56% og 91% með mjög feitri máltíð, í samanburði við lyfjagjöf á fastandi maga. Útsetning fyrir kóbísisati varð ekki fyrir áhrifum af léttari máltíð og þó C_{max} and AUC lækkuðu örlítið, eða um 24% og 18%, með mjög feitri máltíð varð ekki vart við breytingar á lyfjafræðilegri örvun elvitegravírs. Útsetning fyrir emtrícítabíni varð ekki fyrir áhrifum af léttari máltíð eða mjög feitri máltíð. Í samanburði við lyfjagjöf á fastandi maga hafði lyfjagjöf Genvoya með léttari máltíð (~ 400 kcal, 20% fita) eða mjög feitri máltíð (~ 800 kcal, 50% fita) ekki áhrif á heildarútsetningu fyrir tenófóvír alafenamíði á þann hátt að það hefði klínísku þýðingu (u.þ.b. 15% og 18% herra AUC með léttari eða mjög feitri máltíð, í sömu röð, samanborið við á fastandi maga).

Dreifing

Elvitegravír binst blóðvökvapróteinum manna sem nemur 98-99% og bindingin er óháð lyfjastyrk yfir 1 ng/ml til 1,6 µg/ml. Meðalhlutfall lyfjastyrks í blóðvökva miðað við blóð var 1,37.

Kóbísisat binst blóðvökvapróteinum manna sem nemur 97-98% og meðalhlutfall lyfjastyrks í blóðvökva miðað við blóð var 2.

Binding emtrícítabíns *in vitro* við plasmaprótein manna var < 4% og óháð styrk á bilinu 0,02-200 µg/ml. Við hámarksstyrk í blóðvökva var meðalhlutfall lyfjastyrks í blóðvökva miðað við blóð ~ 1,0 og meðalhlutfall lyfjastyrks í sæði miðað við blóðvökva var ~ 4,0.

Binding tenófóvírs *in vitro* við blóðvökvaprótein manna er < 0,7% og óháð styrk á bilinu 0,01-25 µg/ml. Binding tenófóvírs alafenamíðs *ex vivo* við blóðvökvaprótein manna í sýnum sem safnað var í klínískum lyfjarannsóknum var 80%.

Umbrot

Elvitegravír gengst fyrst og fremst undir oxandi umbrot fyrir tilstilli CYP3A og er að auki glúkúroníðað af völdum UGT1A1/3. Eftir inntöku örvaðs [¹⁴C]elvitegravírs var elvitegravír megintegundin í blóðvökva og ~ 94% geislavirkni í blóðrás. Aromatísk og alifatísk hýdroxýlering eða glúkúroníðun umbrotsefna koma fram í mjög litlum mæli, þau sýna mun minni virkni gegn veirum HIV-1 og gegna engu hlutverki við heildarvirkni elvitegravírs gegn veirum.

Kóbísistat umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A (meginleið) og CYP2D6-miðlaðrar (aukaleið) oxunar og gengst ekki undir glúkúroníðun. Eftir inntöku [¹⁴C]kóbísistats var 99% geislavirkni í blóðrás í blóðvökva óbreytt kóbísistat.

In vitro rannsóknir gefa til kynna að emtrícítabín hamli ekki CYP ensínum manna. Í kjölfar lyfjagjafar [¹⁴C]emtrícítabíns kom skammturinn af emtrícítabíni allur fram í þvagi (~ 86%) og hægðum (~ 14%). Þrettán prósent af skammtinum komu fram í þvagi sem þrjú meint umbrotsefni. Umbrot emtrícítabíns fela meðal annars í sér oxun thíólllutans sem gefur af sér 3'-súlfoxíð díastereómera (~ 9% skammtsins) og tengingu við glúkúronsýru sem gefur af sér 2'-O-glúkúroníð (~ 4% skammtsins). Ekki var hægt að bera kennsl á nein önnur umbrotsefni.

Umbrot eru meginleið brotthvarfs tenófóvírs alafenamíðs hjá mönnum og nemur > 80% af skammti til inntöku. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að tenófóvírs alafenamíð umbrotnar í tenófóvírs (megin umbrotsefni) fyrir tilstilli catepsíns A í einkjarna blóðfrumum (svo sem eitelfrumum og öðrum HIV-markfrumum) og átfrumum; og fyrir tilstilli carboxýlesterasa-1 í lifrarfrumum. *In vivo* er tenófóvírs alafenamíð vatnsrofið innan frumna til þess að mynda tenófóvírs (megin umbrotsefni) sem er fosfórýlerað í virka umbrotsefnið tenófóvírs tvífosfat. Í klínískum lyfjarannsóknum á mönnum olli 10 mg skammtur til inntöku af tenófóvírs alafenamíði í Genvoya styrk tenófóvírs tvífosfats sem var > 4-falt hærri í einkjarna blóðfrumum og > 90% lægri styrk tenófóvírs í blóðvökva en við 245 mg skammt til inntöku af tenófóvírs tvísóproxíli (sem fúmarat) í E/C/F/TDF.

In vitro umbrotnar tenófóvírs alafenamíð ekki fyrir tilstilli CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6. Tenófóvírs alafenamíð umbrotnar að afar litlu leyti fyrir tilstilli CYP3A4. Við samhlíða lyfjagjöf með í meðallagi öflugum CYP3A prófunarörva, efavírenz, varð útsetning fyrir tenófóvírs alafenamíði ekki fyrir verulegum áhrifum. Í kjölfar lyfjagjafar með tenófóvírs alafenamíði reyndist [¹⁴C]-geislavirkni tímaháð í blóðvökva og var tenófóvírs alafenamíð það efni sem kom fram í mestu magni á fyrstu klukkustundunum og síðan þvagsýra það sem eftir var tímans.

Brotthvarf

Eftir inntöku [¹⁴C]elvitegravírs/rítónavírs, komu 94,8% af skammtinum fram í hægðum sem er í samræmi við útskilnað elvitegravírs um lifur og gallrás; 6,7% af gefnum skammti kom fram í þvagi. Miðgildi helmingunartíma elvitegravírs í blóðvökva í kjölfar lyfjagjafar E/C/F/TDF er u.þ.b. 12,9 klst.

Eftir inntöku [¹⁴C]kóbísistats, komu 86% og 8,2% af skammtinum fram í hægðum og þvagi, í sömu röð. Miðgildi helmingunartíma kóbísistats í blóðvökva í kjölfar lyfjagjafar E/C/F/TDF er u.þ.b. 3,5 klst. og tengd útsetning fyrir kóbísistati veitir C_{through} gildi elvitegravírs sem eru u.þ.b. 10-falt hærri en IC₉₅ aðlagð próteinbindingu fyrir villigerð HIV-1 veiru.

Emtrícítabín skilst aðallega út um nýru og skammturinn endurheimtist allur í þvagi (u.þ.b. 86%) og saur (u.þ.b. 14%). Þrettán prósent af skammtinum af emtrícítabíni endurheimtist í þvagi sem þrjú umbrotsefni. Úthreinsun emtrícítabíns úr líkamanum var að meðaltali 307 ml/mín. Eftir inntöku er helmingunartími brotthvarfs emtrícítabíns u.þ.b. 10 klst.

Útskilnaður hreins tenófóvír alafenamíðs er aukaleið og hverfur < 1% af skammtinum burt með þvagi. Tenófóvír alafenamíð hverfur að mestu leyti brott í kjölfar umbrots yfir í tenófóvír. Tenófóvír alafenamíð og tenófóvír hafa miðgildi helmingunartíma í blóðvökva sem nemur 0,51 og 32,37 klst., í sömu röð. Tenófóvír hverfur brott úr líkamanum um nýru, bæði með gauklasíun og virkri pípluseytingu.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldur, kyn og kynþáttur

Ekki hefur komið í ljós marktækur klínískt mikilvægur mismunur á lyfjahlvörfum kóbísistats örvuðu með elvitegravíri, kóbísistati, emtrícítabíni eða tenófóvír alafenamíði sem rekja má til kyns eða kynþáttar.

Útsetning fyrir elvitegravíri, kóbísistati, emtrícítabíni, tenófóvíri og tenófóvír alafenamíði sem kom fram hjá 24 unglíngum á aldrinum 12 til < 18 ára sem fengu Genvoya í rannsókn GS-US-292-0106 var svipuð og útsetning sem kom fram hjá fullorðnum einstaklingum sem höfðu ekki áður fengið meðferð í kjölfar lyfjagjafar með Genvoya (Tafla 5).

Tafla 5: Lyfjahlvörf elvitegravírs, kóbísistats, emtrícítabíns, tenófóvírs og tenófóvír alafenamíðs hjá unglíngum og fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með lyfjum gegn retróveirum

| | Unglingar á aldrinum 12 til < 18 ára, ≥ 35 kg | | | | | Fullorðnir | | | | |
|-------------------------------------|---|--------------------------------|------------------------------|------------------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------|------------------|
| | Genvoya | | | | | Genvoya | | | | |
| | EVG ^a | COBI ^a | FTC ^a | TAF ^b | TFV ^b | EVG ^c | COBI ^c | FTC ^c | TAF ^f | TFV ^f |
| AUC _{tau} (ng•klst./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 = elvitegravír; COBI = kóbísistat; FTC = emtrícítabín; TAF = tenófóvír alafenamíð fúmarat; TFV = tenófóvír

N/A = á ekki við

Upplýsingar koma fram sem meðalgildi (%CV).

a n = 24 unglíngar

b n = 23 unglíngar

c AUC_{last}

d n = 15 unglíngar

e n = 19 fullorðnir

f n = 539 (TAF) eða 841 (TFV) fullorðnir

Meðalútsetning fyrir elvitegravíri, kóbísistati, emtrícítabíni, tenófóvíri og tenófóvír alafenamíði sem náðist hjá börnum á aldrinum 8 til < 12 ára (> 25 kg; n = 23) sem fengu Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg í rannsókn GS-US-292-0106 var hærri (20 til 80%) en meðalútsetningin sem náðist hjá fullorðnum (tafla 6).

Tafla 6: Lyfjahlvörf elvitegravírs, kóbísistats, emtrícítabíns, tenófóvírs og tenófóvír alafenamíðs hjá börnum (á aldrinum 8 til < 12 ára, > 25 kg) og fullorðnum með veirubælingu

| | Börn á aldrinum 8 til < 12 ára, > 25 kg | | | | | Fullorðnir | | | | |
|---------------------------------|---|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------|------------------|
| | Genvoya | | | | | Genvoya | | | | |
| | EVG ^a | COBI ^a | FTC ^a | TAF ^a | TFV ^a | EVG ^e | COBI ^e | 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 = elvitegravír; COBI = kóbísistat; FTC = emtrícítabín; TAF = tenófóvír alafenamíð fúmarat; TFV = tenófóvír

N/A = á ekki við

Gögn eru sýnd sem meðaltöl (%CV).

a n = 23 börn;

b n = 22 börn

c n = 20 börn

d AUC_{last}

e n = 19 fullorðnir

f n = 539 (TAF) eða 841 (TFV) fullorðnir

Meðalútsetning fyrir elvitegravíri, kóbísistati, emtrícítabíni, tenófóvíri og tenófóvír alafenamíði sem náðist hjá börnum á aldrinum ≥ 2 ára (≥ 14 til < 25 kg; n = 27) sem fengu Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg í rannsókn GS-US-292-0106 var almennt hærri (minna en 2-föld) en meðalútsetningin sem náðist hjá fullorðnum sem fengu Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (tafla 7).

Tafla 7: Lyfjahlvörf elvitegravírs, kóbísistats, emtrícítabíns, tenófóvírs og tenófóvír alafenamíðs hjá börnum (á aldrinum ≥ 2 ára, ≥ 14 til < 25 kg) og fullorðnum með veirubælingu

| | Börn á aldrinum ≥ 2 ára, ≥ 14 til < 25 kg | | | | | Fullorðnir | | | | |
|-------------------------------------|---|---------------------------------|--------------------|------------------------------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------|------------------|
| | Genvoya | | | | | Genvoya | | | | |
| | EVG ^a | COBI ^a | FTC ^a | TAF ^a | TFV ^a | EVG ^g | COBI ^g | FTC ^g | TAF ^h | TFV ^h |
| AUC _{tau} (ng•klst./ml) | 33.245,6 (46,6) ^b | 14.485,2 (49,5) ^d | 19.468,1 (28,9) | 327,8 ^f (59,5) | 334,9 (22,9) | 22.797,0 (34,7) | 9.459,1 (33,9) | 11.714,1 (16,6) | 206,4 (71,8) | 292,6 (27,4) |
| C _{max} (ng/ml) | 3.297,2 (52,2) | 1.525,5 (51,7) | 3.007,4 (37,8) | 286,6 (72,2) | 19,6 (24,1) | 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) | 277,5 (80,5) ^c | 23,0 (100,2) ^e | 82,5 (32,1) | N/A | 11,4 (23,2) | 287,3 (61,7) | 20,6 (85,2) | 95,2 (46,7) | N/A | 10,6 (28,5) |

EVG = elvitegravír; COBI = kóbísistat; FTC = emtrícítabín; TAF = tenófóvír alafenamíð fúmarat; TFV = tenófóvír

N/A = á ekki við

Upplýsingar eru gefnar upp sem meðalgildi (%CV).

a n = 27 börn

b n = 24 börn

c n = 22 börn

d n = 21 barn

e n = 18 börn

f AUC_{last}

g n = 19 fullorðnir

h n = 539 (TAF) eða 841 (TFV) fullorðnir.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki varð vart við neinn klínískt marktækan mun á lyfjahlvörfum elvitegravírs, kóbísistats, tenófóvír alafenamíðs eða tenófóvírs hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlað CrCl ≥ 15 ml/mín. og < 30 ml/mín.) í 1. stigs rannsókn á kóbísistati örvuðu með elvitegravíri eða tenófóvír alafenamíði, í sömu röð. Í annarri 1. stigs rannsókn þar sem eingöngu var gefið emtrícítabín var meðaltal altæktrar útsetningar fyrir emtrícítabíni herra hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætluð CrCl < 30 ml/mín.) (33,7 µg•klst./ml) en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (11,8 µg•klst./ml). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi Genvoya hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætluð CrCl ≥ 15 ml/mín. og < 30 ml/mín.).

Útsetning fyrir emtrícítabíni og tenófóvíri hjá 12 sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð CrCl < 15 ml/mín.) sem voru í langvarandi blóðskilun og fengu Genvoya í rannsókn GS-US-292-1825 var marktækt hærri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum elvitegravírs, kóbísistats eða tenófóvír alafenamíðs kom fram hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í langvarandi blóðskilun samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Engin ný öryggisvandamál komu fram hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í langvarandi blóðskilun og fengu Genvoya (sjá kafla 4.8).

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf elvitegravírs, kóbísistats, emtrícítabíns eða tenófóvír alafenamíðs hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð CrCl < 15 ml/mín.) sem ekki voru í langvarandi blóðskilun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi elvitegravírs, kóbísistats, emtrícítabíns eða tenófóvír alafenamíðs hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Bæði elvitegravír og kóbísistat umbrotna og hverfa brott að mestu leyti um lifur. Rannsókn á lyfjahvörfum kóbísistats örvuðu með elvitegravíri var framkvæmd hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi sem ekki voru sýktir af HIV-1 (Child Pugh stig B). Ekki varð vart við neinn klínískt marktækan mun á lyfjahvörfum elvitegravír eða kóbísistats á sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi og einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Áhrif alvarlega skertrar lifrarstarfsemi (Child Pugh stig C) á lyfjahvörf elvitegravírs eða kóbísistats hafa ekki verið rannsökuð.

Lyfjahvörf emtrícítabíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi; hins vegar umbrotnar emtrícítabín ekki verulega fyrir tilstilli lifransíma svo skert lifrarstarfsemi ætti ekki að hafa mikil áhrif.

Ekki varð vart við klínískt marktækar breytingar á lyfjahvörfum tenófóvír alafenamíðs eða umbrotefnis þess tenófóvírs hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi er heildarplasmaþéttni tenófóvír alafenamíðs og tenófóvírs lægri en sú sem kemur fram hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Þegar leiðrétt hefur verið fyrir próteinbindingu er plasmaþéttni óbundins (frítt) tenófóvír alafenamíðs hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi, svipuð.

Samhliða sýking af völdum lifrabólguveiru B og/eða C

Lyfjahvörf emtrícítabíns og tenófóvír alafenamíðs hafa ekki verið fyllilega metin hjá sjúklingum með samhliða sýkingu af völdum lifrabólguveiru B og/eða C. Takmarkaðar upplýsingar úr þýðisgreiningu á lyfjahvörfum (n = 24) gáfu til kynna að samhliða sýking af völdum lifrabólguveiru B og/eða C hefði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir örvuðu elvitegravíri.

Meðganga og eftir fæðingu

Niðurstöður sem tilkynnt var um úr framsýnni rannsókn (IMPAACT P1026s) sýndu að meðferð með kóbísistati og elvitegravíri á meðgöngu leiðir til minnkaðrar útsetningar fyrir elvitegravíri og kóbísistati (tafla 8).

Tafla 8: Breytingar á lyfjahvarfabreytum úr IMPAACT P1026s rannsókninni með elvitegravíri og kóbísistati hjá konum sem fengu meðferð með kóbísistati og elvitegravíri á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu samanborið við þöruð gögn eftir fæðingu

| Samanburður við þöruð gögn eftir fæðingu, n | Meðaltals % breyting á lyfjahvarfabreytum elvitegravírs ^a | | | Meðaltals % breyting á lyfjahvarfabreytum kóbísistats ^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 = annar þriðjungur; 3T = síðasti þriðjungur; PP = eftir fæðingu

a paraður samanburður

b P < 0,10 samanborið við eftir fæðingu

5.3 Forklínískar upplýsingar

Elvitegravír reyndist neikvætt í *in vitro* stökkbreytingaprófi á bakteríum (Ames próf) og neikvætt í *in vivo* smákjarnaprófun á rottum við skammta allt að 2.000 mg/kg. Í *in vitro* prófi á litningabreytingum reyndist elvitegravír neikvætt með efnaskiptavirkjun. Hins vegar kom fram tvíræð svörun án virkjunar.

Kóbísistat reyndist ekki valda stökkbreytingum eða litningabrenglun í hefðbundnum prófum á eiturverkunum á erfðaeefni. *Ex vivo* rannsóknir á kaninum og *in vivo* rannsóknir á hundum gefa til kynna að lítil hættu sé á QT lengingu með kóbísistati og að það lengi hugsanlega örlítið PR bilid og dragi úr virkni vinstri slegils við styrk sem er minnst 11-falt meiri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan 150 mg dagsskammt. Í klínískri lyfjarannsókn á mönnum með 35 heilbrigðum einstaklingum gaf hjartaómskoðun sem framkvæmd var í upphafi og eftir notkun 150 mg kóbísistats einu sinni á dag í minnst 15 daga ekki til kynna verulega breytingu á virkni vinstri slegils.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kaninum með kóbísistati sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, meðgöngu eða fósturbreytur. Hins vegar jukust fósturlát eftir hreiðrun og vart varð við léttari fóstur hjá rottum í tengslum við verulega minnkun líkamsþyngdar móður við 125 mg/kg/dag.

Forklínískar upplýsingar um emtrícítabín benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Elvitegravír, kóbísistat og emtrícítabín hafa öll sýnt lítil krabbameinsvaldandi áhrif hjá músum og rottum.

Forklínískar rannsóknir á tenófóvír alafenamíði hjá rottum og hundum sýndu að bein og nýru eru megin marklíffæri hvað varðar eiturverkanir. Eiturverkun á bein kom fram sem minnkun beinþéttni hjá rottum og hundum við útsetningu fyrir tenófóvíri sem var a.m.k. fjórum sinnum meiri en búast má við eftir lyfjagjöf Genvoya. Örlítill íferð vefjakorna kom fram í augum hjá hundum við útsetningu fyrir tenófóvír alafenamíði og tenófóvíri sem nam u.þ.b. 4 og 17 sinnum meira, í sömu röð, en búist var við eftir lyfjagjöf með Genvoya.

Tenófóvír alafenamíð reyndist ekki valda stökkbreytingum eða litningabrenglun í hefðbundnum prófum á eiturverkunum á erfðaeefni.

Þar sem útsetning fyrir tenófóvíri er minni hjá rottum og músum eftir lyfjagjöf með tenófóvír alafenamíði samanborið við tenófóvír tvísóproxíl, voru rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum og rannsókn hjá rottum við og eftir fæðingu aðeins framkvæmdar með tenófóvír tvísóproxíli. Engin sérstök hættu fyrir menn kom fram í hefðbundnum rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kaninum sýndu engin áhrif á mökun, frjósemi, þungun eða fóstur. Í eiturefnaannsóknnum á tenófóvír tvísóproxíli minnkuðu hins vegar lífslíkur og þyngd unga við og eftir fæðingu við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósi (sem einhýdrat)
Örkristallaður sellulósi (E460)
Natríum kroskarmellósi
Hýdroxýprópýl sellulósi (E463)
Silíkon tvíoxíð (E551)
Natríum lárýlsúlfat
Magnesíum stearat

Filmuhúðun

Pólývínýl alkóhól (E1203)
Títantvíoxíð (E171)
Pólýetýlen glýkól (E1521)
Talkúm (E553B)
Gult járnnoxíð (E172)
Indigótín (E132) (Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg töflur eingöngu)
Svart járnnoxíð (E172) (Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg töflur eingöngu)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

6.5 Gerð fláts og innihald

Lyfjaglas úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni með skrúfgangi, sem er fððrað með hitainnsigliðu álpynnufððri sem inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur. Hvert lyfjaglas inniheldur rakadrægt kísilgel og pólýester vafning.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fánlegar: ytri öskjur sem innihalda 1 lyfjaglas með 30 filmuhúðuðum töflum og ytri öskjur sem innihalda 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. nóvember 2015.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. september 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ÁLETRUN Á LYFJAGLAS OG ÖSKJU**

1. HEITI LYFS

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmhúðaðar töflur
elvítegravír/kóbísístat/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 150 mg af elvítegravíri, 150 mg af kóbísístatí, 200 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarat, sem jafngildir 10 mg af tenófóvír alafenamíði.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Lesið fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur
30 töflur

90 (3 lyfjaglös með 30) filmhúðaðar töflur
90 (3 lyfjaglös með 30) töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. **Geymið lyfjaglassið vel lokað.**

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1061/001 30 filmhúðaðar töflur
EU/1/15/1061/002 90 (3 lyfjaglös með 30) filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg [Eingöngu á ytri umbúðum]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. [Eingöngu á ytri umbúðum]

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}
[Eingöngu á ytri umbúðum]

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ÁLETRUN Á LYFJAGLAS OG ÖSKJU**

1. HEITI LYFS

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmhúðaðar töflur
elvitegravír/kóbístatat/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 90 mg af elvitegravíri, 90 mg af kóbístatati, 120 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarat, sem jafngildir 6 mg af tenófóvír alafenamíði.

3. HJÁLPAFNI

Inniheldur laktósa. Lesið fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur
30 töflur

90 (3 lyfjaglös með 30) filmhúðaðar töflur
90 (3 lyfjaglös með 30) töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. **Geymið lyfjaglassið vel lokað.**

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1061/003 30 filmhúðaðar töflur
EU/1/15/1061/004 90 (3 lyfjaglös með 30) filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg [Eingöngu á ytri umbúðum]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. [Eingöngu á ytri umbúðum]

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC {númer}
SN {númer}
NN {númer}
[Eingöngu á ytri umbúðum]

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmuhúðaðar töflur
elvitegravír/kóbísistat/emtrícítabín/tenófóvír alafenamíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Genvoya og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Genvoya
3. Hvernig nota á Genvoya
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Genvoya
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ef Genvoya hefur verið ávísað handa barninu þínu, vinsamlegast athugaðu að öllum upplýsingunum í þessum bæklingi er beint til barnsins þíns (lestu því „barnið þitt“ í stað „þú“).

1. Upplýsingar um Genvoya og við hverju það er notað

Genvoya inniheldur fjögur virk efni:

- **elvitegravír**, lyf gegn retróveirum þekkt sem samþættingarhemill
- **kóbísistat**, lyf sem örvar (eflir) áhrif elvitegravírs
- **emtrícítabín**, lyf gegn retróveirum sem kallast núkleósíða bakritahemill (NRTI)
- **tenófóvír alafenamíð**, lyf gegn retróveirum sem kallast núkleótíða bakritahemill (NtRTI).

Genvoya er stök tafla **til meðferðar við sýkingu af völdum alnæmisveiru 1 (HIV-1)** hjá fullorðnum, unglingum og börnum 2 ára og eldri, sem vega a.m.k. 14 kg.

Genvoya dregur úr fjölda HIV-veira í líkamanum. Þetta bætir ónæmiskerfið og dregur úr líkum á þróun sjúkdóma í tengslum við HIV-smit.

2. Áður en byrjað er að nota Genvoya

Ekki má nota Genvoya

- **Ef um er að ræða ofnæmi fyrir elvitegravíri, kóbísistati, emtrícítabíni, tenófóvír alafenamíði** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 í fylgiseðlinum).
- **Ef þú notar eitt af þessum lyfjum:**
 - **alfúzósín** (notað til að meðhöndla stækkaðan blöðruhálskirtil)
 - **dabígaþran** (notað til að koma í veg fyrir og meðhöndla blóðsega)
 - **amíóðarón, kínidín** (notað til að leiðrétta óreglulegan hjartslátt)
 - **karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtóín** (notað til að koma í veg fyrir flog)
 - **rifampicín** (notað til að koma í veg fyrir og meðhöndla berkla og aðrar sýkingar)

- **dihýdróergotamín, ergometrín, ergotamín** (notað til að meðhöndla höfuðverk vegna mígrenis)
- **císapríð** (notað til að draga úr tilteknum magakvillum)
- **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*, jurtalyf notað við þunglyndi og kvíða) eða lyf sem innihalda hana.
- **lómítapíð, lovastatín, simvastatín** (notað til að lækka kólesteról í blóði)
- **lúrasídón, pimozíð** (notað til að meðhöndla afbrigðilegar hugsanir eða tilfinningar)
- **sildenafil** (þegar það er notað til að meðhöndla lungnaháþrýsting, lungnasjúkdóm sem gerir öndun erfiða)
- **mídazólám** til inntöku, **triazólám** (notað til að auðvelda svefn og/eða draga úr kvíða)

→ Ef eitthvað af þessu á við um þig **skaltu ekki nota Genvoya og láta lækinn tafarlaust vita.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn þarf að hafa umsjón með þér meðan þú tekur Genvoya.

Þetta lyf er ekki lækning við HIV-sýkingu. Meðan á notkun Genvoya stendur getur þú áfram fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma í tengslum við HIV-sýkingu.

Leitið ráða hjá læknum áður en Genvoya er notað:

- **Ef þú ert með lifrarkvilla eða hefur sögu um lifrarsjúkdóm, þ.m.t. lifrabólgu.** Sjúklingar með lifrarsjúkdóm, þ. á m. langvinna lifrabólgu B eða C, sem meðhöndlaðir eru með lyfjum gegn retróveirum, eru í aukinni hættu að fá alvarlegar, og hugsanlega banvænar, aukaverkanir í lifur. Ef þú ert sýkt/ur af lifrabólgu B mun læknirinn íhuga vandlega hvaða meðferð sé best fyrir þig.

Ef þú ert sýkt/ur af lifrabólgu B er hugsanlegt að lifrarkvillar versni eftir að þú hættir að nota Genvoya. Mikilvægt er að hætta ekki að nota Genvoya nema tala við lækinn: sjá kafla 3, *EKKI hætta að nota Genvoya.*

- **Ef þú hefur verið með nýrnasjúkdóm eða ef rannsóknaniðurstöður hafa sýnt nýrnnavandamál.** Læknirinn kann að biðja um blóðrannsóknir til að hafa eftirlit með því hvernig nýrun starfa þegar meðferð með Genvoya hefst og meðan á henni stendur.

Meðan á notkun Genvoya stendur

Þegar þú hefur notkun Genvoya skaltu fylgjast með:

- **Merkjum um bólgu eða sýkingu**
- **Verkjum í liðum, stífleika eða beinkvillum**

→ **Ef vart verður við einhver þessara einkenna skaltu láta lækinn tafarlaust vita.** Sjá frekari upplýsingar í kafla 4, *Hugsanlegar aukaverkanir.*

Hugsanlegt er að þú fái nýrnnavandamál ef þú notar Genvoya í langan tíma (sjá *Varnaðarorð og varúðarreglur*).

Börn og unglíngar

EKKI gefa lyfið börnum yngri en 2 ára, eða sem veiga minna en 14 kg óháð aldri. Notkun Genvoya hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 2 ára, eða sem veiga minna en 14 kg.

Notkun annarra lyfja samhliða Genvoya

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð. Genvoya kann að valda milliverkunum við önnur lyf. Magn Genvoya eða annarra lyfja í blóði kann að verða fyrir áhrifum af þessu. Þetta getur hindrað rétta virkni lyfjanna eða gert aukaverkanir verri. Í sumum tilfellum er hugsanlegt að læknirinn þurfi að aðlaga skammtinn eða athuga blóðgildin.

Lyf sem skal aldrei taka með Genvoya:

- **alfúzósín** (notað til að meðhöndla stækkaðan blöðruhálskirtil)
 - **amíóðarón, kínidín** (notað til að leiðrétta óreglulegan hjartslátt)
 - **karbamasepín, fenóbarbítal, fenýtóín** (notað til að koma í veg fyrir flog)
 - **dabigatran** (notað til að koma í veg fyrir og meðhöndla blóðsega)
 - **rifampicín** (notað til að koma í veg fyrir og meðhöndla berkla og aðrar sýkingar)
 - **dihýdróergotamín, ergometrín, ergotamín** (notað til að meðhöndla höfuðverk vegna mígrenis)
 - **císapríð** (notað til að draga úr tilteknum magakvillum)
 - **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*, jurtafyllt notað við þunglyndi og kvíða) eða lyf sem innihalda hana.
 - **lómítapíð, lovastatín, simvastatín** (notað til að lækka kólesteról í blóði)
 - **lúrasídón, pimozið** (notað til að meðhöndla afbrigðilegar hugsanir eða tilfinningar)
 - **sildenafil** (þegar það er notað til að meðhöndla lungnaháþrýsting, lungnasjúkdóm sem gerir öndun erfiða)
 - **mídazólám** til inntöku, **tríazólám** (notað til að auðvelda svefn og/eða draga úr kvíða)
- Ef þú tekur einhver af þessum lyfjum **skaltu ekki taka Genvoya og láta lækninn tafarlaust vita.**

Lyf til meðferðar gegn sýkingu af völdum lifrabólgu B:

Þú skalt ekki taka Genvoya með lyfjum sem innihalda:

- **tenófóvír alafenamíð**
- **tenófóvír tvísóproxíl**
- **lamivúdín**
- **adefóvír tvípívoxíl**

→ **Láttu lækninn vita** ef þú tekur einhver af þessum lyfjum.

Önnur lyf:

Ræddu við lækninn ef þú tekur:

- **sveppalyf**, notuð til að meðhöndla sveppasýkingar, svo sem:
 - ketókónasól, itrakónasól, vorikónasól, posakónasól og flúkónasól
- **sýklalyf**, notuð til að meðhöndla bakteríusýkingar, svo sem berkla, sem innihalda:
 - rifabútín, klaritrómýcín og telitrómýcín
- **geðdeyfðarlyf**, notuð til að meðhöndla þunglyndi:
 - lyf sem innihalda trazodon eða escitalopram
- **róandi lyf og svefnlyf**, notuð til að meðhöndla kvíða:
 - búspírón, klórazepat, díazepam, estazólám, flúrazepam, zolpidem og lórazepam
- **ónæmisbælandi lyf**, notuð til að stjórna ónæmissvörun líkamans eftir ígræðslu, svo sem:
 - cýklósporín, sírólímus og takrólímus
- **barkstera** þ.m.t:
 - betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon.

Þessi lyf eru notuð við ofnæmi, astma, garna- og ristilbólgu, bólgusjúkdómum í húð, augum, liðum og vöðvum og við öðrum bólgusjúkdómum. Þessi lyf eru almennt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð eða í auga. Ef ekki er hægt að skipta út lyfinu og nota annað í staðinn, má aðeins nota lyfið eftir lækisfræðilegt mat og þannig að læknirinn fylgist náið með því hvort aukaverkanir af völdum barkstera komi fram.

- **lyf notuð til að meðhöndla sykursýki:**
 - metformín
 - **getnaðarvarnarpillan**, notuð til að koma í veg fyrir þungun
 - **lyf við rístruflunum**, notuð til að meðhöndla stinningarvandamál, svo sem:
 - sildenafil, tadalafil og vardenafil
 - **hjartalyf**, svo sem:
 - dígoxín, dísópyramíð, flekaíníð, lídókaín (stungulyf), mexiletín, própafenón, metóprólól, tímólól, amlódipín, diltiazem, felódipín, nicardipín, nifedipín og verapamíl
 - **lyf til að meðhöndla lungnaháþrýsting:**
 - bósentan og tadalafil
 - **blóðþynnningarlyf**, notuð til að koma í veg fyrir og meðhöndla blóðsega, svo sem:
 - apixaban, edoxaban, rivaroxaban og warfarín
 - **berkjúvíkkandi lyf**, notuð til að meðhöndla astma og aðra lungnakvilla:
 - salmeteról
 - **lyf sem lækka kólesteról**, svo sem:
 - atorvastatín og pitavastatín
 - **lyf til að meðhöndla þvagsýrugigt:**
 - kolkisín
 - **blóðflöguhemjandi lyf**, sem notuð eru til að draga úr hættu á blóðtöppum, svo sem:
 - klópídógrel
 - **lyf eða bætiefni til inntöku sem innihalda steinefni (svo sem magnesíum, ál, kalsíum, járn, sink)**, svo sem:
 - bætiefni með steinefnum, vítamín (þ.m.t. fjölvítamín), sýrubindandi lyf og hægðalyf
- Ef þú tekur lyf, bætiefni til inntöku, sýrubindandi lyf eða hægðalyf sem innihalda steinefni (svo sem magnesíum, ál, kalsíum, járn, sink), skaltu taka þau minnst 4 klst. fyrir eða 4 klst. á eftir Genvoya.
- Látið lækinn vita ef þessi eða einhver önnur lyf eru notuð. Ekki má hætta meðferð án þess að hafa samband við lækinn.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafraeðingi áður en lyfið er notað.

- **Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú ert þunguð, telur að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð.** Þungaðar konur skulu ekki taka Genvoya. Magn lyfsins í blóðinu getur minnkað á meðgöngu, sem getur valdið því að það virki ekki rétt.
- **Nota skal örugga getnaðarvörn** meðan á töku Genvoya stendur.
- **Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Genvoya stendur.** Þetta er vegna þess að sum virku efnin í þessu lyfi skiljast út í brjóstamjólkvænna. Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni. Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf **átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.**

Akstur og notkun véla

Genvoya getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli meðan þú tekur Genvoya,aktu þá ekki, ekki hjóla á reiðhjóli og stjórnaðu hvorki tækjum né vélum.

Genvoya inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst **natríumlaust**.

Genvoya inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

→ Ef eitthvað af þessu á við um þig, **segðu þá læknum frá því áður en þú tekur Genvoya.**

3. Hvernig nota á Genvoya

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Til eru tveir styrkleikar af Genvoya töflum. Lækurinn mun ávísa þér viðeigandi töflum miðað við aldur þinn og þyngd.

Ráðlagður skammtur er:

Fullorðnir, unglíngar og börn sem veга a.m.k. 25 kg: ein tafla á dag með mat (ein 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tafla)

Börn 2 ára og eldri sem veга a.m.k. 14 kg en minna en 25 kg: ein tafla á dag með mat (ein 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tafla)

Vegna beiska bragðsins er ekki ráðlagt að tyggja eða mylja töfluna.

Ef þú átt erfitt með að kyngja töflunni í heilu lagi, getur þú skipt töflunni í tvennt. Taktu báða töfluhelmingana hvorn á eftir öðrum til að ná fullum skammti. Ekki geyma töflu sem búið er að skipta. Deiliskoran á 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg töflunum er eingöngu til þess að hjálpa þér að brjóta töfluna ef barnið á í erfiðleikum með að kyngja henni heilli.

Takið ávallt þann skammt sem lækurinn ráðleggur. Það er gert til þess að tryggja að lyfið hafi fulla verkun og til þess að draga úr líkum á þolmyndun gegn meðferðinni. Breytið ekki skammtinum nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Ekki taka sýrubindandi lyf eða fjölvítamín um leið og Genvoya. Ef þú tekur **lyf, bætiefni til inntöku, sýrubindandi lyf eða hægðalyf sem innihalda steinefni (svo sem magnesíum, ál, kalsíum, járn, sink)** skaltu taka þau minnst 4 klst. á undan eða minnst 4 klst. á eftir Genvoya.

Ef þú ert í blóðskilun skaltu taka dagskammtinn af Genvoya eftir að blóðskiluninni er lokið.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um af Genvoya

Ef notaður er í ógáti meiri en ráðlagður skammtur af Genvoya er hugsanlegt að þú finnur fyrir aukaverkunum með lyfinu (sjá kafla 4 *Hugsanlegar aukaverkanir*).

Tafarlaust skal hafa samband við læknum eða næstu bráðamóttöku til að fá ráðleggingar. Taktu töfluglasið með þér svo að þú getir auðveldlega lýst því sem þú hefur notað.

Ef gleymist að nota Genvoya

Mikilvægt er að gleyma engum skammti af Genvoya.

Ef skammtur gleymist:

- **Ef þú tekur eftir því innan við 18 klst.** frá þeim tíma sem þú tekur Genvoya vanalega inn, skaltu taka töfluna eins fljótt og mögulegt er. Taktu töfluna ávallt með mat. Taktu síðan næsta skammt eins og venjulega.

- **Ef þú tekur eftir því 18 klst. eða síðar** eftir þann tíma sem þú tekur Genvoya vanalega inn skaltu ekki taka skammtinn sem sleppt var. Bíðið og takið næsta skammt með mat á venjulegum tíma.

Ef kastað er upp innan 1 klst. eftir að Genvoya er tekið, skal taka aðra töflu með mat.

Ekki hætta að nota Genvoya

Ekki hætta að nota Genvoya nema ræða við lækinn. Það að hætta meðferð með Genvoya getur haft alvarleg áhrif á svörun við síðari meðferð. Ef notkun Genvoya er hætt af einhverjum ástæðum skaltu ræða við lækinn áður en þú byrjar aftur að taka Genvoya töflur.

Ef birgðir þínar af Genvoya eru farnar að minnka skaltu biðja lækinn eða lyfjafræðinginn um meira. Þetta er mjög mikilvægt þar sem veirufjöldinn kann að aukast ef hætt er að nota lyfið, jafnvel aðeins í stuttan tíma. Mögulegt er að erfiðara verði að meðhöndla sjúkdóminn í kjölfarið.

Ef þú ert bæði með HIV-sýkingu og lifrabólgu B er sérstaklega mikilvægt að hætta ekki meðferðinni með Genvoya án þess að ræða fyrst við lækinn. Þú getur þurft að fara í blóðprufur í nokkra mánuði eftir að meðferð er hætt. Hjá sumum sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulífur er ekki mælt með að hætta meðferð þar sem slíkt getur leitt til versunar lifrabólgu, sem getur reynst lífshættulegt.

→ **Segðu læknum tafarlaust** frá öllum nýjum eða óvenjulegum einkennum að meðferð lokinni, sérstaklega einkennum sem þú tengir við lifrabólgu B sýkinguna.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir: látið lækinn vita tafarlaust

- **Merki um bólgu eða sýkingu.** Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingar (sýkingar sem koma fram hjá fólki með veiklað ónæmiskerfi) er hugsanlegt að einkenni um bólgu frá fyrri sýkingum komi fram fljótlega eftir að meðferð við HIV er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir líkamanum kleift að berjast gegn sýkingum sem kunna að hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.
- **Sjálfsónæmisraskanir**, þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef, getur einnig átt sér stað eftir að byrjað er að taka lyfið við HIV-sýkingu. Sjálfsónæmisraskanir kunna að koma fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hefst. Vertu á varðbergi fyrir einkennum um sýkingu eða öðrum einkennum á borð við:
 - slappleika í vöðvum
 - slappleika sem hefst í höndum og fótum og færirist svo upp að búknum
 - hjartsláttarónot, skjálfta eða ofvirkni

→ **Ef vart verður við aukaverkanir sem lýst er hér að ofan skaltu láta lækinn vita tafarlaust.**

Mjög algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ógleði

Algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- óeðlilegir draumar
- höfuðverkur
- sundl
- niðurgangur
- uppköst
- kviðverkir
- vindgangur
- útbrot
- þreyta

Sjaldgæfar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- lítill fjöldi rauðra blóðfrumna (*blóðleysi*)
- sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir (hjá sjúklingum sem hafa sögu um þunglyndi eða geðræn vandamál), þunglyndi
- meltingarvandamál sem valda óþægindum eftir máltíðir (*meltingarónot*)
- þroti í andliti, á vörum, tungu eða hálsi (*ofsabjúgur*)
- kláði
- ofsakláði

→ Látið lækninn vita ef aukaverkanir verða alvarlegar

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir meðan á HIV meðferð stendur

Tíðni eftirfarandi aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

- **Beinkvillar.** Sumir sjúklingar sem taka samsett lyf gegn retróveirum eins og Genvoya kunna að þróa með sér beinsjúkdóm sem kallast *beindrep* (dauði beinvefs vegna skorts á aðveitu blóðs til beinsins). Taka þessarar tegundar lyfja um langt skeið, taka barkstera, áfengisdrykkja, mjög veiklað ónæmiskerfi og yfirþyngd eru hugsanlega nokkrir af mörgum áhættuþáttum hvað varðar þróun þessa sjúkdóms. Merki um beindrep eru:
 - stífleiki
 - óþægindi og verkir í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl)
 - erfiðleikar við hreyfingu

→ Gerið lækninum viðvart ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa hækkað. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Genvoya

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og lyfjaglasinu á eftir {EXP}. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið lyfjaglassið vel lokað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Genvoya inniheldur

Virku innihaldsefni eru elvitegravír, kóbísistat, emtrícítabín og tenófóvír alafenamíð.

- Hver filmuhúðuð Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tafla inniheldur 150 mg af elvitegravíri, 150 mg af kóbísistati, 200 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarati, sem jafngildir 10 mg af tenófóvír alafenamíði.
- Hver filmuhúðuð Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tafla inniheldur 90 mg af elvitegravíri, 90 mg af kóbísistati, 120 mg af emtrícítabíni og tenófóvír alafenamíð fúmarati, sem jafngildir 6 mg af tenófóvír alafenamíði.

Önnur innihaldsefni eru

Töflukjarni:

Laktósa (sem einhýdrat), örkristallaður sellulósi (E460), kroskarmellósi natríum, hýdroxýprópýl sellulósi (E463), sílíkon tvíoxíð (E551), natríum lárýlsúlfat, magnesíum stearat.

Filmuhúð:

Pólývínýl alkóhól (E1203), títantvíoxíð (E171), pólýetýlen glýkól (E1521), talkúm (E553B), gult járnoxíð (E172), indígótín (E132 – 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tafla eingöngu), svart járnoxíð (E172 – 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tafla eingöngu).

Lýsing á útliti Genvoya og pakkningastærðir

Filmuhúðaðar Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg töflur eru grænar, hylkisлага töflur, þrykktar með „GSI“ á annarri hliðinni og tölunni „510“ á hinni.

Filmuhúðaðar Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg töflur eru grænar, hylkisлага töflur, þrykktar með „GSI“ á annarri hliðinni og með deiliskoru á hinni.

Genvoya er afgreitt í lyfjaglösum með 30 töflum (með rakadrægu kísilgeli sem geyma skal í lyfjaglasinu til að vernda töflurnar). Rakadræga kísilgelið er í sérstökum poka eða hylki og ekki á að gleypa það.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fáanlegar: Ytri öskjur sem innihalda 1 lyfjaglas með 30 filmuhúðuðum töflum og ytri öskjur sem innihalda 90 (3 lyfjaglös með 30) filmuhúðaðar töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.