

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 150 mg elvitegravir, 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat motsvarande 10 mg tenofoviralfenamid.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 61 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Gröna kapselformade, filmdragerade tabletter med dimensionerna 19 mm x 8,5 mm, märkta med "GSP" på ena sidan av tabletten och med "510" på andra sidan av tabletten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Genvoya är avsett för behandling av humant immunbristvirus-1-infektion (hiv-1) utan kända mutationer som förknippas med resistens mot integrationshämmare, emtricitabin eller tenofovir enligt följande:

- för vuxna och ungdomar från 12 års ålder och med en kroppsvikt på minst 35 kg
- för barn från 6 års ålder och med en kroppsvikt på minst 25 kg för vilka alternativa regimer är olämpliga beroende på toxiciteter

Se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna och pediatrika patienter 6 år och äldre som väger minst 25 kg.

En tablett ska tas en gång dagligen med föda.

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

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Inga data finns tillgängliga för att ge dosrekommendationer för barn under 12 år med nedsatt njurfunktion eller hos barn yngre än 18 år med terminal njursvikt

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Genvoya krävs för patienter med lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Genvoya har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C), och för dessa patienter rekommenderas därför inte Genvoya (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Genvoya för barn yngre än 6 år, eller som väger < 25 kg, har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Graviditet

Behandling med kobicistat och elvitegravir under graviditeten föranleder en minskad exponering för elvitegravir (se avsnitt 4.4 och 5.2). Därför ska behandling med Genvoya inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med Genvoya ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Administreringsätt

Genvoya ska tas oralt en gång dagligen, tillsammans med föda (se avsnitt 5.2). Den filmdragerade tabletten får inte tuggas eller krossas. För patienter som inte kan svälja tabletten hel kan tabletten delas i två delar och båda delarna tas den ena efter den andra, med säkerställande av att hela dosen tas.

4.3 Kontraindikationer

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

Samtidig administrering av läkemedel som är högradigt beroende av CYP3A för clearance och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer är associerade med allvarliga eller livshotande biverkningar, är kontraindicerad. Därför ska Genvoya inte administreras samtidigt med läkemedel såsom följande (se avsnitt 4.4 och 4.5):

- alfa 1-adrenoreceptorantagonister: alfuzosin
- antiarytmika: amiodaron, kinidin
- ergotderivat: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin
- preparat som stimulerar gastrointestinal motilitet: cisaprid

- HMG-CoA-reduktashämmare: lovastatin, simvastatin
- neuroleptika/antipsykotika: pimoqid, lurasidon
- PDE-5-hämmare: sildenafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension
- sedativa/hypnotika: oralt administrerat midazolam, triazolam

Samtidig administrering av läkemedel som är starka inducerare av CYP3A är kontraindicerad på grund av risken för förlust av virologiskt svar och eventuell resistens mot Genvoya. Därför ska Genvoya inte ges samtidigt med läkemedel såsom följande (se avsnitt 4.4 och 4.5):

- antiepileptika: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- antimykobakteriella läkemedel: rifampicin
- (traditionella) växtbaserade läkemedel: johannesört (*Hypericum perforatum*)

Samtidig administrering med dabigatranetexilat, ett P-glykoprotein (P-gp)-substrat, är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

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

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

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

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

Leversjukdom

Genvoyas säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter med signifikanta underliggande leversjukdomar.

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

Vikt och metabola parametrar

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

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Opportunistiska infektioner

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

Osteonekros

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

Njurtoxicitet

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

Patienter med terminal njursvikt som står på kronisk hemodialys

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

Samtidig administrering av andra läkemedel

Vissa läkemedel ska inte ges samtidigt med Genvoya (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Genvoya ska inte ges samtidigt med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.5).

Genvoya ska inte ges samtidigt med andra läkemedel som innehåller tenofoviralfenamid, tenofoviridisoproxil, lamivudin eller adefovirdipivoxil som används för behandling av HBV-infektion (se avsnitt 4.5).

Krav på preventivmedel

Kvinnliga patienter i fertil ålder ska använda antingen ett hormonellt preventivmedel som innehåller minst 30 µg etinylöstradiol och som innehåller drospirenon eller norgestimato som gestagen eller en alternativ, tillförlitlig preventivmetod (se avsnitt 4.5 och 4.6). Användningen av Genvoya och orala antikonceptionsmedel som innehåller andra gestagener ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Plasmakoncentrationerna av drospirenon förväntas öka efter samtidig administrering med Genvoya och klinisk övervakning rekommenderas på grund av risken för hyperkalemi (se avsnitt 4.5).

Pediatrisk population

I en klinisk studie (GS-US-292-0106) i vilken Genvoya administrerades till 23 hiv-1-infekterade pediatrika patienter med en genomsnittlig ålder på 10 år (intervall 8 till 11 år), var de genomsnittliga exponeringarna för elvitegravir, cobicistat, emtricitabin, tenofovir och tenofoviralfenamid högre (20 till 80 %) än de genomsnittliga exponeringarna som uppnåddes hos vuxna (se avsnitt 4.1 och 5.2).

Graviditet

Behandling med kobicistat och elvitegravir under graviditetens andra och tredje trimester har visats föranleda en lägre exponering för elvitegravir (se avsnitt 5.2). Kobicistatnivåerna minskar och ger eventuellt inte tillräcklig boosting. Den avsevärda minskningen av elvitegravirexponering kan vara förenat med virologisk svikt och en ökad risk för överföring av HIV-infektion från modern till barnet. Därför ska behandlingen med Genvoya inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med Genvoya ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.2 och 4.6).

Hjälpämnen

Genvoya innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Genvoya ska inte administreras tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel. Således finns ingen information om interaktioner med andra antiretrovirala läkemedel (t.ex. PI och icke-nukleosida omvända transkriptashämmare [NNRTI]) (se avsnitt 4.4). Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Genvoya ska inte ges samtidigt med läkemedel som innehåller tenofoviralfenamid, tenofoviridisoproxil, lamivudin eller adefovirdipivoxil som används för behandling av HBV-infektion.

Elvitegravir

Elvitegravir metaboliseras primärt av CYP3A, och läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A kan påverka exponeringen av elvitegravir. Samtidig administrering av Genvoya med läkemedel som inducerar CYP3A kan leda till minskade plasmakoncentrationer av elvitegravir och minskad terapeutisk effekt av Genvoya (se "Kontraindicerad samtidig användning" och avsnitt 4.3). Elvitegravir har potential att inducera CYP2C9 och/eller inducerbara

uridindifosfatglukuronosyltransferas (UGT)-enzymer, och kan således minska plasmakoncentrationen av substrat för dessa enzymer.

Kobicistat

Kobicistat är en kraftig, mekanismbaserad CYP3A-hämmare och är även ett substrat för CYP3A. Kobicistat är också en svag CYP2D6-hämmare och metaboliseras, i mindre utsträckning, av CYP2D6. Läkemedel som hämmar CYP3A kan minska clearance av kobicistat, vilket leder till ökade plasmakoncentrationer av kobicistat.

Läkemedel som i hög grad är beroende av CYP3A-metabolism och har hög första passage-metabolism är mest känsliga för kobicistat, samtidig administrering med kobicistat kan orsaka stora exponeringsökningar av dessa läkemedel (se ”Kontraindicerad samtidig användning” och avsnitt 4.3).

Kobicistat är en hämmare av följande transportörer: P-gp, bröstcancerresistensprotein (BCRP), organisk anjontransporterande polypeptid (OATP) 1B1 och OATP1B3. Samtidig administrering med läkemedel som är substrat för P-gp, BCRP, OATP1B1 och OATP1B3 kan leda till ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel.

Emtricitabin

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

Tenofoviralafenamid

Tenofoviralafenamid transporteras av P-gp och BCRP. Läkemedel som i hög grad påverkar P-gp- och BCRP-aktivitet kan leda till förändringar av tenofoviralafenamids absorption. Samtidig administrering med kobicistat, som del i Genvoya, medför en nästan maximal hämning av P-gp. Som följd ökar tenofoviralafenamidsbiotillgänglighet och en exponering jämförbar med 25 mg tenofoviralafenamid administrerat ensamt uppnås. Således förväntas inte exponeringen av tenofoviralafenamid efter administrering av Genvoya öka ytterligare vid kombination med andra P-gp- och/eller BCRP-hämmare (t.ex. ketokonazol). Baserat på data från en *in vitro*-studie förväntas inte samtidig administrering av tenofoviralafenamid och xantinoxidashämmare (t.ex. feboxostat) öka den systemiska exponeringen för tenofovir *in vivo*. *In vitro*-studier och kliniska farmakokinetiska interaktionsstudier har visat att risken för CYP-medierade interaktioner mellan tenofoviralafenamid och andra läkemedel är liten. Tenofoviralafenamid är inte en hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralafenamid är inte en hämmare eller inducerare av CYP3A *in vivo*. Tenofoviralafenamid är ett substrat för OATP *in vitro*. Hämmare av OATP och BCRP inkluderar ciklosporin.

Kontraindicerad samtidig användning

Samtidig administrering av Genvoya och vissa läkemedel som i huvudsak metaboliseras av CYP3A kan leda till ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, med risk för allvarliga eller livshotande biverkningar som perifer vasospasm eller ischemi (t.ex. dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin) eller myopati, inklusive rabdomyolys (t.ex. simvastatin, lovastatin) eller förlängd eller ökad sedering eller andningsdepression (t.ex. midazolam [oralt administrerat] eller triazolam). Samtidig administrering av Genvoya och andra läkemedel som primärt metaboliseras av CYP3A, t.ex. amiodaron, kinidin, cisaprid, pimozid, lurasidon, alfuzosin och sildenafil för pulmonell arteriell hypertension, är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av Genvoya och vissa läkemedel som inducerar CYP3A, som johannesört (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital och fenytoin, kan leda till signifikant

minskade plasmakoncentrationer av kobicistat och elvitegravir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling (se avsnitt 4.3).

Övriga interaktioner

Kobicistat och tenofoviralfenamid är inte hämmare av humant UGT1A1 *in vitro*. Det är inte känt om kobicistat, emtricitabin eller tenofoviralfenamid är hämmare av andra UGT-enzymmer.

Interaktioner mellan komponenterna i Genvoya och potenta läkemedel som administreras samtidigt visas i tabell 1 nedan (ökning visas som ”↑”, minskning som ”↓”, oförändrat som “↔”). De interaktioner som beskrivs är baserade på studier utförda med Genvoya eller med komponenterna i Genvoya (elvitegravir, kobicistat, emtricitabin och tenofoviralfenamid) som enskilda preparat och/eller i kombination, eller är möjliga läkemedelsinteraktioner som kan uppkomma med Genvoya.

Tabell 1: Interaktioner mellan de enskilda komponenterna i Genvoya och andra läkemedel

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Antimykotika		
Ketokonazol (200 mg två gånger dagligen)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C _{min} : ↑ 67 % C _{max} : ↔ Koncentrationerna av ketokonazol och/eller kobicistat kan öka vid samtidig administrering av Genvoya.	Vid administrering med Genvoya ska den maximala dagliga dosen ketokonazol inte överstiga 200 mg per dag. Försiktighet skall iaktas och klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering.
Itrakonazol ³ Vorikonazol ³ Posakonazol ³ Flukonazol	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationerna av itraconazol, flukonazol och posakonazol kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat. Koncentrationen av vorikonazol kan öka eller minska vid samtidig administrering av Genvoya.	Klinisk övervakning ska ske vid samtidig administrering med Genvoya. Vid administrering med Genvoya ska den maximala dagliga dosen av itraconazol inte överstiga 200 mg per dag. En bedömning av nytta-/riskvoten rekommenderas för att motivera användning av vorikonazol med Genvoya.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
Antimykobakteriella medel		
Rifabutin (150 mg varannan dag)/ Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	<p>Samtidig administrering av rifabutin, en potent CYP3A-inducerare, kan signifikant minska plasmakoncentrationerna av kobicistat och elvitegravir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling.</p> <p>Rifabutin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑ 525 % C_{min}: ↑ 394 % C_{max}: ↑ 384 %</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 21 % C_{min}: ↓ 67 % C_{max}: ↔</p> <p>Kobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 66 % C_{max}: ↔</p>	<p>Samtidig administrering av Genvoya och rifabutin rekommenderas inte. Om kombinationen är nödvändig, är den rekommenderade dosen rifabutin 150 mg 3 gånger i veckan på bestämda dagar (t.ex. måndag-onsdag-fredag). Ökad kontroll av biverkningar som förknippas med rifabutin, t.ex. neutropeni och uveit, rekommenderas på grund av en väntad ökning av exponering för desacetyl-rifabutin. Ytterligare dosreduktion av rifabutin har inte studerats. Observera att dosen 150 mg två gånger i veckan kanske inte ger en optimal exponering för rifabutin och således kan leda till en risk för rifamycinresistens och behandlingssvikt.</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
Läkemedel mot hepatit C-virus		
<p>Ledipasvir (90 mg en gång dagligen)/Sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)/Emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/Tenofoviralafenamid (10 mg en gång dagligen)⁵</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 93 % C_{max}: ↑ 65 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 28 %</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 66 % C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔</p> <p>Kobicistat: AUC: ↑ 53 % C_{min}: ↑ 225 % C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p>	<p>Ingen dosjustering av ledipasvir/sofosbuvir och Genvoya är nödvändig vid samtidig administrering.</p>

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
Sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)/Velpatasvir (100 mg en gång dagligen)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)/Emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/Tenofoviralafenamid (10 mg en gång dagligen) ⁵	<p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 58 % C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 50 % C_{min}: ↑ 60 % C_{max}: ↑ 30 %</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 103 % C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 20 %</p>	Ingen dosjustering av sofosbuvir/velpatasvir och Genvoya är nödvändig vid samtidig administrering.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg en gång dagligen) ⁷ / Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/ Cobicistat (150 mg en gång dagligen)/ Emtricitabine (200 mg en gång dagligen)/ Tenofovir alafenamide (10 mg en gång dagligen) ⁵	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 27 % Sofosbuvir metabolite GS-331007: AUC: ↑ 43 % C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 46 % C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171 % C _{min} : ↑ 350 % C _{max} : ↑ 92 % Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 32 % C _{max} : ↔ Cobicistat: AUC: ↑ 50 % C _{min} : ↑ 250 % C _{max} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 21 %	Ingen dosjustering av sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och Genvoya är nödvändigt vid samtidig administrering.
Makrolidantibiotika		
Klaritromycin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationerna av klaritromycin och/eller kobicistat kan förändras vid samtidig administrering av Genvoya.	Dosering av klaritromycin ska baseras på patientens CrCl, med beaktande av effekten av kobicistat på CrCl och serumkreatinin (se avsnitt 4.8). Patienter med CrCl över eller lika med 60 ml/min: Ingen dosjustering av klaritromycin är nödvändig. Patienter med CrCl mellan 30 ml/min och 60 ml/min: Dosen av klaritromycin ska minskas med 50 %.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
Telitromycin	<p>Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya.</p> <p>Koncentrationerna av telitromycin och/eller kobicistat kan förändras vid samtidig administrering av Genvoya.</p>	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av Genvoya.
ANTIPILEPTIKA		
Karbamazepin (200 mg två gånger dagligen)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	<p>Samtidig administrering med karbamazepin, en potent CYP3A-inducerare, kan signifikant minska plasmakoncentrationen av kobicistat.</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 69 % C_{min}: ↓ 97 % C_{max}: ↓ 45 %</p> <p>Kobicistat: AUC: ↓ 84 % C_{min}: ↓ 90 % C_{max}: ↓ 72 %</p> <p>Karbamazepin: AUC: ↑ 43 % C_{min}: ↑ 51 % C_{max}: ↑ 40 %</p> <p>Karbamazepin-10,11-epoxid: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 27 %</p>	Karbamazepin minskar plasmakoncentrationerna av elvitegravir och kobicistat, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. Samtidig administrering av Genvoya med karbamazepin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
GLUKOKORTIKOIDER		
Alla kortikosteroider utom kutana produkter		
Kortikosteroider som främst metaboliseras av CYP3A (inklusive betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamkinolon).	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Plasmakoncentrationer av dessa läkemedel kan öka när de administreras samtidigt med Genvoya, vilket leder till minskade serumkoncentrationer av kortisol.	Samtidig användning av Genvoya och kortikosteroider som metaboliseras av CYP3A (t.ex. flutikasonpropionat eller andra inhalerade eller nasala kortikosteroider) kan öka risken för uppkomst av systemiska kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom och binjrehämning. Samtidig administrering med CYP3A-metaboliserade kortikosteroider rekommenderas inte såvida inte den möjliga nyttan för patienten uppväger risken och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska kortikosteroideffekter. Alternativa kortikosteroider som är mindre beroende av CYP3A-metabolism, t.ex. beklometason för intranasal eller inhalationsanvändning, ska beaktas, särskilt vid långvarig användning.
ANTACIDA		
Antacidasuspensioner som innehåller magnesium/aluminium (20 ml enkel dos)/Elvitegravir (50 mg enkel dos)/Ritonavir (100 mg enkel dos)	Elvitegravir (antacidasuspension efter ± 2 timmar): AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir (samtidig administrering): AUC: ↓ 45 % C _{min} : ↓ 41 % C _{max} : ↓ 47 %	Plasmakoncentrationen av elvitegravir är lägre med antacida på grund av lokal komplexbildning i mag-tarmkanalen och inte på grund av förändringar av gastriskt pH. Genvoya och antacida bör administreras med minst 4 timmars mellanrum. För information om andra syrareducerade preparat (t.ex. H ₂ -receptorantagonister och protonpumpshämmare), se ”Studier utförda med andra läkemedel”.
KOSTTILLSKOTT		
Multivitamin tillskott	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya.	Eftersom effekt i form av katjonkomplexbildning med elvitegravir inte kan uteslutas när Genvoya administreras samtidigt med multivitamin tillskott, bör Genvoya och multivitamin tillskott administreras med minst 4 timmars mellanrum.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
ORALA ANTIDIABETIKA		
Metformin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Kobicistat hämmar reversibelt MATE1 och koncentrationerna av metformin kan vara förhöjd vid samtidig administrering med Genvoya.	Noggrann patientövervakning och dosjustering av metformin rekommenderas till patienter som tar Genvoya.
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon (80-120 mg)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Metadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Kobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs för metadon.
Buprenorfin/Naloxon (16/4 till 24/6 mg)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Buprenorfin: AUC: ↑ 35 % C _{min} : ↑ 66 % C _{max} : ↑ 12 % Naloxon: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 % Kobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs för buprenorfin/naloxon.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
ORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Drospirenon/etinylöstradiol (3 mg/0,02 mg enkel dos)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Interaktion har inte studerats med Genvoya. <i>Förväntad</i> Drospirenon: AUC: ↑	Drospirenonens plasmakoncentrationer kan öka vid samtidig administrering med läkemedel som innehåller kobicistat. Klinisk övervakning rekommenderas på grund av risken för hyperkalemi.
Norgestimät (0,180/0,215/0,250 mg en gång dagligen)/Etinylöstradiol (0,025 mg en gång dagligen)/emtricitabin/tenofoviralfenamid (200/25 mg en gång dagligen) ⁶	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinylöstradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av Genvoya och ett hormonellt preventivmedel. Det hormonella preventivmedlet ska innehålla minst 30 µg etinylöstradiol och innehålla drospirenon eller norgestimät som gestagen eller så ska patienterna använda en alternativ, tillförlitlig preventivmetod (se avsnitt 4.4 och 4.6). De långsiktiga effekterna av omfattande ökning av gestagenexponering är okänd.
Norgestimät (0,180/0,215 mg en gång dagligen)/Etinylöstradiol (0,025 mg en gång dagligen)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen) ⁴	Norgestimät: AUC: ↑ 126 % C _{min} : ↑ 167 % C _{max} : ↑ 108 % Etinylöstradiol: AUC: ↓ 25 % C _{min} : ↓ 44 % C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ANTIARYTMIKA		
Digoxin (0,5 mg engångsdos)/Kobicistat (150 mg flera doser)	Digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41 %	Digoxinnivåerna bör kontrolleras när digoxin kombineras med Genvoya.
Disopyramid Flekainid Systemisk lidokain Mexilitin Propafenon	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationerna av dessa antiarytmika kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat.	Försiktighet skall iaktas och klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering med Genvoya.
ANTIHYPERTENSIVA		
Metoprolol Timolol	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationen av betablockare kan vara förhöjd vid samtidig administrering med kobicistat.	Klinisk övervakning rekommenderas och en dosminskning kan vara nödvändigt när dessa preparat administreras samtidigt med Genvoya.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationen av kalciumflödeshämmare kan vara förhöjd vid samtidig administrering med kobicistat.	Klinisk kontroll av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel administreras samtidigt med Genvoya.
ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Samtidig administrering med Genvoya kan leda till minskad exponering av elvitegravir och/eller kobicistat och förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling.	Alternativa endotelinreceptorantagonister kan övervägas.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatran	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Samtidig administrering med Genvoya kan leda till ökad plasmakoncentration av dabigatran, med liknande effekter som kan ses med andra starka P-gp-hämmare.	Samtidig administrering av Genvoya och dabigatran är kontraindicerat.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Samtidig administrering med Genvoya kan leda till ökad plasmakoncentration av direktverkande orala antikoagulantia, vilket kan leda till ökad blödningsrisk.	Samtidig administrering av apixaban, rivaroxaban eller edoxaban med Genvoya rekommenderas inte.
Warfarin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationen av warfarin kan påverkas vid samtidig administrering med Genvoya.	INR (international normalised ratio) bör kontrolleras vid samtidig administrering av Genvoya. Fortsatta kontroller av INR ska ske under de första veckorna efter att behandlingen med Genvoya upphört.
INHALERAD BETAAGONIST		
Salmeterol	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Samtidig administrering med Genvoya kan leda till ökad plasmakoncentration av salmeterol, vilket förknippas med risk för allvarliga eller livshotande biverkningar.	Samtidig administrering av salmeterol och Genvoya rekommenderas inte.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
HMG CO-A-REDUKTASHÄMMARE		
Rosuvastatin (10 mg enkel dos)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 89 %	Övergående ökning av koncentrationen av rosuvastatin vid administrering med elvitegravir och kobicistat. Dosjusteringar är inte nödvändiga när rosuvastatin administreras med Genvoya.
Atorvastatin (10 mg enkel dos)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)/Emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/Tenofoviralfenamid (10 mg en gång dagligen)	Atorvastatin: AUC: ↑160 % C _{min} : NC C _{max} : ↑132 % Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Atorvastatins koncentrationer ökar när det administreras samtidigt med elvitegravir och kobicistat. Initialt ges lägsta möjliga dos av atorvastatin med noggrann övervakning vid samtidig administrering med Genvoya.
Pitavastatin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationerna av pitavastatin kan vara förhöjda vid administrering med elvitegravir och kobicistat.	Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av Genvoya med pitavastatin.
Pravastatin Fluvastatin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationerna av HMG CoA-reduktashämmare förväntas vara övergående förhöjda vid administrering med elvitegravir och kobicistat.	Dosjusteringar är inte nödvändiga vid administrering med Genvoya.
Lovastatin Simvastatin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya.	Samtidig administrering av Genvoya och lovastatin och simvastatin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedelskoncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
<i>FOSFODIESTERAS TYP 5-(PDE-5)-HÄMMARE</i>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. PDE-5-hämmare metaboliseras primärt av CYP3A. Samtidig administrering med Genvoya kan leda till ökade plasmakoncentrationer av sildenafil och tadalafil, vilket kan leda till biverkningar som förknippas med PDE-5-hämmare.	Samtidig administrering av Genvoya och sildenafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension är kontraindicerad. Försiktighet ska iakttas, t.ex. beaktande av dosreduktion, vid samtidig administrering av Genvoya med tadalafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension. Vid behandling av erektil dysfunktion rekommenderas en enkel dos på max 25 mg sildenafil under 48 timmar, max 2,5 mg vardenafil under 72 timmar eller max 10 mg tadalafil under 72 timmar administreras samtidigt med Genvoya.
<i>ANTIDEPRESSIVA</i>		
Sertralin (50 mg enkel dos)/ Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)/Emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ Tenofoviralafenamid (10 mg en gång dagligen) ⁵	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Koncentrationen av sertralin påverkas inte vid samtidig administrering med Genvoya. Ingen dosjustering är nödvändig vid samtidig administrering.
Tricykliska antidepressiva (TCA) Trazodon Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) Escitalopram	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationerna av antidepressiva preparat kan vara ökad vid samtidig administrering med kobicistat.	Noggrann dositering av antidepressiva och övervakning av svaret på antidepressiva rekommenderas.
<i>IMMUNSUPPRESSIVA</i>		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationerna av dessa immunsuppressiva preparat kan vara ökad vid administrering med kobicistat.	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering med Genvoya.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	<p>Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya.</p> <p>Triazolam metaboliseras primärt via CYP3A. Samtidig administrering med Genvoya kan leda till ökad plasmakoncentration av detta läkemedel, som förknippas med risken för allvarliga eller livshotande biverkningar.</p> <p>Koncentrationerna av andra bensodiazepiner, inklusive diazepam, kan vara ökade vid administrering med Genvoya.</p> <p>Baserat på icke-CYP-medierade eliminationsvägar för lorazepam förväntas ingen effekt på plasmakoncentrationen vid samtidig administrering med Genvoya.</p>	Samtidig administrering av Genvoya och triazolam är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Med andra sedativa/hypnotika kan dosreduktion vara nödvändig, och kontroll av koncentrationerna rekommenderas.
<p>Oralt administrerat midazolam (2,5 mg enkeldos)/ Tenofoviralafenamid (25 mg en gång dagligen)</p> <p>Intravenöst administrerat midazolam (1 mg enkeldos)/ Tenofoviralafenamid (25 mg en gång dagligen)</p>	<p>Midazolam: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Midazolam metaboliseras primärt via CYP3A. På grund av närvaron av kobicistat kan samtidig administrering med Genvoya leda till ökad plasmakoncentration av detta läkemedel, som förknippas med risken för allvarliga eller livshotande biverkningar.</p>	Samtidig administrering av Genvoya och oralt administrerat midazolam är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
MEDEL MOT GIKT		
Kolchicin	<p>Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya.</p> <p>Samtidig administrering med Genvoya kan leda till ökad plasmakoncentration av detta läkemedel.</p>	Dosreduktioner av kolchicin kan bli nödvändigt. Genvoya ska inte administreras med kolchicin till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

N/A = Ej relevant

NC = Ej beräknat

DOAC = direktverkande orala antikoagulantia

¹ När data från läkemedelsinteraktionsstudier var tillgängliga.

² Dessa studier utfördes med ritonavir-boostat elvitegravir.

³ Detta är läkemedel inom klassen för vilka likartade interaktioner kan förutsägas.

⁴ Studien utfördes med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat.

⁵ Studien utfördes med Genvoya.

⁶ Studien utfördes med emtricitabin/tenofoviralafenamid.

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

Studier utförda med andra läkemedel

Baserat på läkemedelsinteraktionsstudier utförda med Genvoya eller komponenterna i Genvoya har kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner varken observerats eller förväntats mellan

komponenterna i Genvoya och följande läkemedel: entecavir, famciklovir, ribavirin, famotidin och omeprazol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Vid användning av Genvoya ska ett effektivt preventivmedel användas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Graviditet

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

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

Behandling med kobicistat och elvitegravir under graviditetens andra och tredje trimester har visats föranleda en lägre exponering för elvitegravir (se avsnitt 5.2). Kobicistatnivåerna minskar och ger eventuellt inte tillräcklig boosting. Den avsevärda minskningen av elvitegravirexponering kan vara förenat med virologisk svikt och en ökad risk för överföring av HIV-infektion från modern till barnet. Därför ska behandlingen med Genvoya inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med Genvoya ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Det är okänt om elvitegravir, kobicistat eller tenofoviralafenamid utsöndras i bröstmjolk. Emtricitabin utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att elvitegravir, kobicistat och tenofovir utsöndras i mjölk.

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

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att hiv-infekterade kvinnor inte under några omständigheter ammar sina spädbarn.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna bör informeras om att yrsel har rapporterats under behandling med Genvoya.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Bedömning av biverkningar bygger på säkerhetsdata från samtliga fas 2- och 3-studier i vilka 2 396 patienter fick Genvoya, samt från erfarenhet efter godkännande för försäljning. De mest

frekvent rapporterade biverkningarna i kliniska studier under 144 veckor var illamående (11 %), diarré (7 %) och huvudvärk (6 %) (poolade data från de kliniska fas 3-studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 på 866 behandlingsnaiva vuxna patienter som fick Genvoya).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna i tabell 2 är listade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tabell 2: Biverkningar i tabellform

Frekvens	Biverkning
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Mindre vanliga:	anemi ¹
<i>Psykiska störningar</i>	
Vanliga:	onormala drömmar
Mindre vanliga:	självordstankar och självmordsförsök (hos patienter med en befintlig anamnes av depression eller psykisk sjukdom), depression ²
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga:	huvudvärk, yrsel
<i>Magtarmkanalen</i>	
Mycket vanliga:	illamående
Vanliga:	diarré, kräkningar, buksmärta, flatulens
Mindre vanliga:	Dyspepsi
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanliga:	Utslag
Mindre vanliga:	angioödem ^{3, 4} , pruritus, urtikaria ⁴
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Vanliga:	Trötthet

¹ Denna biverkning observerades inte i kliniska fas 3-studier för Genvoya utan identifierades i kliniska studier eller efter godkännande för försäljning för emtricitabin vid användning med andra antiretrovirala medel.

² Denna biverkning observerades inte i kliniska fas 3-studier för Genvoya utan identifierades i kliniska studier för elvitegravir vid användning med andra antiretrovirala medel.

³ Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för produkter innehållande emtricitabin.

⁴ Denna biverkning identifierades genom säkerhetsuppföljning efter introduktionen på marknaden för produkter innehållande tenofoviralfenamid.

Beskrivning av valda biverkningar

Metabola parametrar

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Osteonekros

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

Förändringar av serumkreatinin

Kobicistat ökar serumkreatinin via hämning av den tubulära sekretionen av kreatinin. Den glomerulära filtrationen påverkas inte. I kliniska studier av Genvoya hade ökningarna av serumkreatinin inträffat behandlingsvecka 2 och förblev sedan stabila under 144 veckor. Hos behandlingsnaiva patienter

observerades en genomsnittlig förändring från baseline på $0,04 \pm 0,12$ mg/dl ($3,5 \pm 10,6$ μ mol/l) efter 144 veckors behandling. Genomsnittliga ökningarna från baseline i gruppen som fick Genvoya var mindre än i gruppen som fick elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofoviridisoproxil (som fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) vecka 144 (skillnad $-0,04$, $p > 0,001$).

Förändringar i lipidlaboratorietester

I studier på behandlingsnaiva patienter observerades ökningarna från baseline vid mätning av lipidparametrarna totalt kolesterol, direkt LDL- och HDL-kolesterol och triglycerider i båda behandlingsgrupperna vid fasta vecka 144. Medianökningen från baseline till vecka 144 för dessa parametrar var större i gruppen som fick Genvoya än i gruppen som fick E/C/F/TDF ($p < 0,001$ för skillnaden mellan behandlingsgrupperna för totalt kolesterol, direkt LDL- och HDL-kolesterol och triglycerider vid fasta). Medianförändringen (Q1, Q3) från baseline av förhållandet totalt kolesterol: HDL-kolesterol vecka 144 var $0,2$ ($-0,3, 0,7$) i gruppen som fick Genvoya och $0,1$ ($-0,4, 0,6$) i gruppen som fick E/C/F/TDF ($p = 0,006$ för skillnaden mellan behandlingsgrupperna).

Pediatrik population

Säkerheten för Genvoya utvärderades under 48 veckor hos hiv-1-infekterade ungdomar i åldern 12 till < 18 år som vägde ≥ 35 kg, som var antingen behandlingsnaiva (GS-US-292-0106, $n = 50$) eller var virologiskt suppresserade (GS-US-292-1515, $n = 50$) och hos virologiskt suppresserade barn i åldern 8 till < 12 år som vägde > 25 kg (GS-US-292-0106, $n = 23$). Säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter som fick behandling med Genvoya var likartad den hos vuxna.

Andra särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Säkerheten för Genvoya hos 55 virologiskt suppresserade hiv-1-infekterade patienter med terminal njursvikt (eGFR_{CG} < 15 ml/min), som står på kronisk hemodialys, utvärderades till och med vecka 48 i en enarmad, öppen klinisk studie (GS-US-292-1825). Inga nya säkerhetsrisker identifierades hos patienter med terminal njursvikt som stod på kronisk hemodialys och som fick Genvoya (se avsnitt 5.2).

Patienter med samtidig infektion med hiv och HBV

Säkerheten för Genvoya utvärderades hos 72 patienter med samtidig infektion med hiv och HBV, som behandlades för hiv i en öppen klinisk studie (GS-US-2919-1249), till och med vecka 48, där patienter växades från en annan antiretroviral behandlingsregim (som inkluderade tenofoviridisoproxil hos 69 av 72 patienter) till Genvoya. Baserat på dessa begränsade data var säkerhetsprofilen för Genvoya hos patienter med samtidig infektion med hiv/HBV likartad den hos patienter med enbart infektion med hiv-1.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

Eftersom elvitegravir och kobicistat i hög grad är bundna till plasmaproteiner är det inte sannolikt att de i signifikant omfattning försvinner med hemodialys eller peritonealdialys. Emtricitabin kan elimineras med hemodialys, som avlägsnar cirka 30 % av emtricitabindosen under en dialysbehandling på 3 timmar som påbörjas inom 1,5 timme efter intag av emtricitabin. Tenofovir avlägsnas effektivt med hemodialys med en extraktionskoefficient på cirka 54 %. Det är inte känt om emtricitabin eller tenofovir kan elimineras med peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk; virushämmande medel mot hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kod: J05AR18.

Verkningsmekanism

Elvitegravir är en hiv-1-integrashämmare (INSTI). Integras är ett hiv-1-kodat enzym som krävs för virusreplikation. Hämmning av integras förhindrar integration av hiv-1-deoxyribonukleinsyra (DNA) till arvsmassan i värdens DNA och blockerar bildandet av hiv-1-provirus och förökning av virusinfektion.

Kobicistat är en selektiv mekanismbaserad hämmare av CYP3A-enzym. Hämmning av CYP3A-medierad metabolism via kobicistat ökar den systemiska exponeringen av CYP3A-substrat, t.ex. elvitegravir, för vilka biotillgängligheten är begränsad och halveringstiden är förkortad via CYP3A-beroende metabolism.

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

Tenofoviralafenamid är en nukleotid omvänt transkriptashämmare (NtRTI) och fosfonamidat-prodrug till tenofovir (2'-deoxyadenosinmonofosfatanalogue). Tenofoviralafenamid kan tas upp av celler. På grund av ökad stabilitet i plasma och intracellulär aktivering genom hydrolys av katepsin A är tenofoviralafenamid effektivare än tenofovidisoproxil avseende att koncentrera tenofovir till mononukleära celler i perifert blod (PBMC) (inklusive lymfocyter och andra hiv-målceller) och makrofager. Intracellulärt tenofovir fosforyleras sedan till den farmakologiskt aktiva metaboliten tenofovidifosfat. Tenofovidifosfat hämmar hiv-replikation genom inkorporering i virus-DNA via hiv-RT, vilket resulterar i DNA-kedjeavbrott. Tenofovir har aktivitet mot hiv-1-, hiv-2- och HBV.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Elvitegravir, emtricitabin och tenofoviralafenamid uppvisade synergistisk antiviral aktivitet i cellodling. Antiviral synergi kvarstod för elvitegravir, emtricitabin och tenofoviralafenamid i närvaro av kobicistat.

Elvitegravirs antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 bedömdes i lymfoblastoidea cellinjer, monocyt-/makrofagceller och lymfocyter i perifert blod och värden för 50 % effektiv koncentration (EC_{50}) låg i intervallet 0,02-1,7 nM. Elvitegravir uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot hiv-1-subtyperna A, B, C, D, E, F, G och O (EC_{50} -värden i intervallet 0,1-1,3 nM) och aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} 0,53 nM).

Kobicistat har ingen detekterbar antiviral aktivitet mot hiv-1 och varken motverkar eller ökar de antivirala effekterna av elvitegravir, emtricitabin eller tenofovir.

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

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

Resistens

In vitro

Nedsatt känslighet mot elvitegravir förknippas oftast med de primära integrasmutationerna T66I, E92Q och Q148R. Ytterligare integrasmutationer observerades i urval i cellodling, t.ex. H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q och R263K. Hiv-1 med de raltegravirselektade substitutionerna T66A/K, Q148H/K och N155H uppvisade korsresistens mot elvitegravir.

Ingen *in vitro*-resistens kan påvisas med kobicistat på grund av dess avsaknad av antiviral aktivitet.

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

Hiv-1-isolat med nedsatt känslighet för tenofoviralafenamid uttrycker en K65R-mutation i hiv-1-RT och dessutom har en K70E-mutation i hiv-1-RT observerats kortvarigt. Hiv-1-isolat med K65R-mutationen har en svagt reducerad känslighet för abakavir, emtricitabin, tenofovir och lamivudin.

Behandlingsnaiva patienter

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

Vid fenotypisk analys sågs nedsatt känslighet mot elvitegravir i 7 av 22 isolat (32 %) i den slutliga gruppen som fick Genvoya jämfört med 7 av 20 isolat (35 %) i gruppen som fick E/C/F/TDF. Hiv-1-isolat från 8 patienter (36 %) hade nedsatt känslighet för emtricitabin i gruppen som fick Genvoya jämfört med hiv-1-isolat från 7 patienter (35 %) i gruppen som fick E/C/F/TDF. En patient i gruppen som fick Genvoya (1 av 22 [4,5 %]) och 2 patienter i gruppen som fick E/C/F/TDF (2 av 20 [10 %]) hade nedsatt känslighet för tenofovir.

Hos virologiskt suppresserade patienter

Tre patienter som utvecklade hiv-1-resistens mot Genvoya identifierades (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) fram till vecka 96 i en klinisk studie på virologiskt suppresserade patienter som bytte från en behandling som innehöll emtricitabin/tenofoviridisoproxil och ett tredje preparat (GS-US-292-0109, n = 959).

Hos patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-infektion

I en klinisk studie av virologiskt suppresserade hiv-patienter med samtidig kronisk hepatit B-infektion, som fick Genvoya i 48 veckor (GS-US-292-1249, n=72), kvalificerade 2 patienter för resistensanalys. Hos dessa 2 patienter identifierades inga aminosyrasubstitutioner, som associerades med resistens mot någon av komponenterna i Genvoya, i hiv-1 eller HBV.

Korsresistens hos hiv-infekterade behandlingsnaiva eller virologiskt suppresserade patienter

Elvitegravirresistent virus uppvisar varierande grad av korsresistens mot INSTI-preparatet raltegravir beroende på typen av och antalet mutationer. Virus som uttrycker T66I/A-mutationerna behåller känslighet för raltegravir, medan de flesta andra mönstren uppvisade nedsatt känslighet för raltegravir. Virus som uttrycker elvitegravir- eller raltegravirresistensmutationer behåller känslighet för dolutegravir.

Emtricitabinresistent virus med M184V/I-substitutionen var korsresistent mot lamivudin, men behöll känslighet för didanosin, stavudin, tenofovir och zidovudin.

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

Kliniska data

Hiv-infekterade behandlingsnaiva patienter

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

Genvoya uppvisade statistisk överlägsenhet vad avser resultatet hiv-1-RNA < 50 kopior/ml vid jämförelse med E/C/F/TDF vid vecka 144. Skillnaden i procent var 4,2 % (95 % CI: 0,6 % till 7,8 %). Poolade behandlingsresultat vecka 48 och 144 visas i tabell 3.

Tabell 3: Poolade virologiska resultat i studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 vecka 48 och 144^{a,b}

	Vecka 48		Vecka 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Behandlingsskillnad	2,0 % (95 % CI: -0,7 % till 4,7 %)		4,2 % (95 % CI: 0,6 % till 7,8 %)	
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48 eller 144	4 %	6 %	11 %	16 %
Utsättande av försöksläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall ^d	1 %	2 %	1 %	3 %

	Vecka 48		Vecka 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Utsättande av försökläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml ^c	2 %	4 %	9 %	11 %
Avsaknad av data under fönsterperioden men på försökläkemedel	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Andel (%) patienter med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml per subgrupp				
Ålder				
< 50 år	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 år	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Kön				
Man	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Kvinna	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Ras				
Svart	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Icke-svart	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Virusbelastning vid baseline				
≤ 100 000 kopior/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100 000 kopior/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
Antal CD4+-celler vid baseline				
< 200 celler/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 celler/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
Hiv-1-RNA < 20 kopior/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Behandlingsskillnad	0,4 % (95 % CI: -3,0 % till 3,8 %)		5,4 % (95 % CI: 1,5 % till 9,2 %)	

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

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

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

Hiv-1-infekterade virologiskt suppresserade patienter

I studie GS-US-292-0109 utvärderades effekt och säkerhet vid byte från antingen efavirenz (EFV)/emtricitabin (FTC)/tenofoviridisoproxil, FTC/tenofoviridisoproxil plus atazanavir (boostat med antingen kobicistat eller ritonavir), eller E/C/F/TDF till Genvoya i en randomiserad, öppen studie av virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) hiv-1-infekterade vuxna (n = 1 436). Patienter med stabil virussuppression (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) under minst 6 månader, och utan dokumenterad läkemedelsresistens mot någon av komponenterna i Genvoya kunde inkluderas. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till att antingen byta till Genvoya vid baseline (n = 959) eller stå kvar på oförändrad behandling (n = 477). Patienternas genomsnittsalder var 41 år (intervall 21-77), 89 % var män, 67 % var vita och 19 % var svarta. Genomsnittsvärdet vid baseline för antal CD4+-celler var 697 celler/mm³ (intervall 79-1 951). Patienterna stratifierades efter tidigare

behandling. Vid screening fick 42 % av patienterna FTC/ tenofovirdisoproxil plus atazanavir (boostat med antingen kobicistat eller ritonavir), 32 % av patienterna fick E/C/F/TDF och 26 % av patienterna fick EFV/FTC/ tenofovirdisoproxil.

Byte från en tenofovirdisoproxil-baserad behandling till Genvoya var överlägset för bibehållande av hiv-1-RNA < 50 kopior/ml jämfört med att stå kvar på behandlingen vid baseline (tabell 4).

Tabell 4: Virologiska resultat i studie GS-US-292-0109 vecka 48^a och 96^b

	Vecka 48		Vecka 96	
	Genvoya (n = 959)	Behandling som vid baseline (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Behandling som vid baseline (n = 477)
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml	97 %	93 %	93 %	89 %
Behandlingsskillnad	4,1 % (95 % CI: 1,6 % till 6,7 %, p < 0,001 ^c)		3,7 % (95 % CI: 0,4 % till 7,0 %, p < 0,017 ^c)	
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml^d	1 %	1 %	2 %	2 %
Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48/vecka 96	2 %	6 %	5 %	9 %
Utsättande av försökläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall ^e	1 %	1 %	1 %	3 %
Utsättande av försökläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml ^f	1 %	4 %	3 %	6 %
Avsaknad av data under fönsterperioden men på försökläkemedel	0 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Andel (%) av patienterna med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml per behandling vid baseline				
EFV/FTC/tenofovirdisoproxil	96 %	90 %	90 %	86 %
FTC/tenofovirdisoproxil plus boostat atazanavir	97 %	92 %	92 %	88 %
E/C/F/TDF	98 %	97 %	96 %	93 %

EFV = efavirenz; FTC = emtricitabin

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

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

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

c P-värde för överlägsenhetstestet som jämförde procentuell virologisk framgång avser CMH-testet stratifierat efter tidigare behandling (EFV/FTC/tenofovirdisoproxil, FTC/tenofovirdisoproxil plus boostat atazanavir, eller E/C/F/TDF).

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

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

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

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

I studie GS-US-292-0112 utvärderades effekt och säkerhet för Genvoya i en öppen klinisk studie hos 242 hiv-1-infekterade patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min). Patienterna var virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) i minst 6 månader före bytet till Genvoya. Genomsnittsåldern var 58 år (intervall 24-82), och 63 patienter (26 %) var ≥ 65 år.

Sjuttionio procent var män, 63 % var vita, 18 % var svarta och 14 % var asiater. Tretton procent av patienterna identifierades som latinamerikaner. Vid baseline hade 80 patienter (33 %) eGFR_{CG} < 50 ml/min och 162 patienter hade eGFR_{CG} ≥ 50 ml/min. Vid baseline var medianvärdet för eGFR

56 ml/min. Genomsnittsvärde för antal CD4+-celler vid baseline var 664 cells/mm³ (intervall 126-1 813).

Vid vecka 144 bibehöll 83,1 % (197/237 patienter) hiv-1-RNA < 50 kopior/ml efter byte till Genvoya.

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

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

Patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-infektion

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

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

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

Det finns begränsade kliniska data om användning av Genvoya hos behandlingsnaiva patienter med samtidig hiv-infektion/HBV-infektion.

Förändringar av mätningar av bentäthet

I studier på behandlingsnaiva patienter var Genvoya associerat med mindre reduktioner av bentäthet (BMD) jämfört med E/C/F/TDF mätt med DXA-mätning av höft (medelförändring: -0,8 % jämfört med -3,4 %, p < 0,001) och ländrygg (medelförändring: 0,9 % jämfört med -3,0 %, p < 0,001) efter 144 veckors behandling.

Förbättringar av BMD noterades vid vecka 96 efter byte till Genvoya från en tenofovirdisoproxil-innehållande regim jämfört vid bibehållen tenofovirdisoproxil-innehållande regim.

Förändringar av mätningar av njurfunktion

I studier på behandlingsnaiva patienter var Genvoya associerat med en mindre påverkan på njursäkerhetsparametrar (mätt efter 144 veckors behandling med beräknad glomerulär filtration enligt Cockcroft-Gault, och förhållandet protein:kreatinin i urin och efter 96 veckors behandling med förhållandet albumin:kreatinin i urin) jämfört med E/C/F/TDF (se även avsnitt 4.4). Under

144 veckors behandling var det ingen patient som avbröt Genvoya på grund av en behandlingsframkallad njurbiverkning jämfört med 12 patienter som avbröt E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

Patienter som bytte till Genvoya behöll en förbättrad njursäkerhetsprofil till och med vecka 96 i jämförelse med dem som stod kvar på en tenofoviridisoproxil-innehållande regim.

Pediatrik population

Studie GS-US-292-0106

I studie GS-US-292-0106 utvärderades effekt, säkerhet och farmakokinetik för Genvoya i en öppen studie på behandlingsnaiva ungdomar infekterade med hiv-1 med en ålder på 12 till < 18 år som vägde ≥ 35 kg ($n=50$) i kohort 1, och virologiskt suppresserade barn i åldern 8 till < 12 år som vägde > 25 kg ($n=23$) i kohort 2.

Patienter i kohort 1 hade en genomsnittsålder på 15 år (intervall 12-17); 44 % var män, 12 % var asiater och 88 % var svarta. Vid baseline var genomsnittsvärdet för plasma-hiv-1-RNA 4,6 \log_{10} kopior/ml, medianvärdet för antal CD4+-celler var 456 celler/ mm^3 (intervall: 95-1 110) och medianvärdet för CD4+% var 23 % (intervall: 7-45 %). Totalt hade 22 % plasma-hiv-1-RNA $> 100\,000$ kopior/ml vid baseline.

Vid vecka 48 var den virologiska svarsfrekvensen för Genvoya hos behandlingsnaiva ungdomar infekterade med hiv-1 likartad den som setts i studier av behandlingsnaiva vuxna infekterade med hiv-1. Av patienterna behandlade med Genvoya uppnådde 92 % (46/50) hiv-1-RNA < 50 kopior/ml. Den genomsnittliga ökningen från baseline av antal CD4+-celler vid vecka 48 var 224 celler/ mm^3 . Tre patienter hade virologisk svikt vid vecka 48. Ingen virologisk resistens mot Genvoya påvisades.

Patienter i kohort 2 hade en genomsnittsålder på 10 år (intervall: 8-11), en genomsnittlig vikt vid baseline på 32 kg (intervall: 26-58); 39 % var män, 13 % asiater och 78 % svarta. Vid baseline var medianvärdet för CD4+ 969 celler/ mm^3 (intervall: 603-1 421) och medianvärdet för CD4+% var 39 % (intervall: 30-51 %).

Efter byte till Genvoya var 100 % (23/23) av patienterna i kohort 2 fortsatt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) vid vecka 48. Den genomsnittliga förändringen från baseline i CD4+ och procentandel vid vecka 48 var -90 celler/ mm^3 respektive -1,3 %. Ingen patient var kvalificerad för resistensanalys vid vecka 48.

Studie GS-US-292-1515

I studie GS-US-292-1515 utvärderades effekt och säkerhet för Genvoya i en öppen studie på virologiskt suppresserade ungdomar infekterade med hiv-1 med en ålder mellan 12 och 18 år, som vägde ≥ 35 kg ($n = 50$).

Patienter i studien hade en medianålder på 15 år (intervall: 12-17 år), 64 % var kvinnor och 98 % var svarta. Vid baseline var medianantalet CD4+ celler 742 celler/ mm^3 (intervall: 255-1246) och medianvärdet för CD4+% var 34 % (intervall: 21-53 %).

Efter byte till Genvoya förblev 90 % (45/50) av patienterna suppresserade (hiv-1 RNA < 50 kopior/ml) vid vecka 48. Den genomsnittliga förändringen från baseline i antalet CD4+ celler och procentandel vid vecka 48 var -43 celler/ mm^3 respektive -0.1 %. Fem patienter hade virologisk svikt till slutet av studien. Ingen fenotypisk eller genotypisk resistens mot Genvoya påvisades.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering med föda till hiv-1-infekterade patienter observerades maximala plasmakoncentrationer cirka 4 timmar efter dosering för elvitegravir, 3 timmar efter dosering för kobicistat, 3 timmar efter dosering för emtricitabin och 1 timme efter dosering för tenofoviralfenamid. Genomsnittligt C_{max} , AUC_{tau} respektive C_{trough} (genomsnitt \pm SD) vid steady-state hos hiv-1-infekterade patienter var $1,7 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ och $0,45 \pm 0,26$ $\mu\text{g/ml}$ för elvitegravir, vilket ger en hämmande kvot på cirka 10 (kvoten C_{trough} : proteinbindningsjusterat IC_{95} för vildtyp hiv-1-virus). Motsvarande genomsnittligt C_{max} , AUC_{tau} respektive C_{trough} (genomsnitt \pm SD) vid steady-state var $1,1 \pm 0,40$ $\mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/m}$ och $0,05 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ för kobicistat, $1,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ och $0,14 \pm 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ för emtricitabin. Genomsnittligt C_{max} och AUC_{tau} vid steady-state för tenofoviralfenamid var $0,16 \pm 0,08$ $\mu\text{g/ml}$ respektive $0,21 \pm 0,15$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

För elvitegravir ökade C_{max} och AUC med 22 % respektive 36 % vid dosering med en lätt måltid och 56 % respektive 91 % med fettrik måltid, i förhållande till fasta. Kobicistatexponeringar påverkades inte av en lätt måltid och även om en liten minskning på 24 % respektive 18 % sågs för C_{max} respektive AUC med en fettrik måltid, observerades ingen förändring av dess läkemedelsförstärkande effekt på elvitegravir. Emtricitabinexponeringar påverkades inte av en lätt eller fettrik måltid. I förhållande till fasta påverkade administreringen av Genvoya med en lätt måltid (cirka 400 kcal, 20 % fett) eller en fettrik måltid (cirka 800 kcal, 50 % fett) inte totala exponeringar av tenofoviralfenamid i någon kliniskt betydelsefull omfattning (cirka 15 % och 18 % högre AUC med en lätt respektive fettrik måltid jämfört med fasta).

Distribution

Elvitegravir är till 98-99 % bundet till humana plasmaproteiner och bindningen är oberoende av läkemedelskoncentration över intervallet 1 ng/ml till 1,6 $\mu\text{g/ml}$. Genomsnittlig plasma: blod-koncentrationskvot var 1,37.

Kobicistat är till 97-98 % bundet till humana plasmaproteiner och genomsnittlig plasma: blod-kvot för läkemedelskoncentrationen var 2.

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

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

Metabolism

Elvitegravir genomgår primärt oxidativ metabolism via CYP3A och glukuronideras sekundärt via UGT1A1/3-enzym. Efter oral administrering av boosterat [^{14}C]-elvitegravir, var elvitegravir den dominerande typen i plasma, motsvarande cirka 94 % av den cirkulerande radioaktiviteten. Aromatisk och alifatisk hydroxilerings- eller glukuronideringsmetaboliter finns i mycket låga nivåer, visar mycket låg antiviral aktivitet mot hiv-1 och bidrar inte till den totala antivirala aktiviteten hos elvitegravir.

Kobicistat metaboliseras via CYP3A- (huvudväg) och CYP2D6-medierad (mindre väg) oxidering och genomgår inte glukuronidering. Efter oral administrering av [^{14}C]-kobicistat var 99 % av den cirkulerande radioaktiviteten i plasma oförändrat kobicistat.

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

Metabolism är en huvudsaklig elimineringsväg för tenofoviralfenamid hos människan och står för > 80 % av en oral dos. *In vitro*-studier har visat att tenofoviralfenamid metaboliseras till tenofovir (huvudmetabolit) av katepsin A i PBMC (inklusive lymfocyter och övriga hiv-målceller) och makrofager, och av karboxylesteras-1 i hepatocyter. *In vivo* hydrolyseras tenofoviralfenamid inom celler till att bilda tenofovir (huvudmetabolit), som fosforyleras till den aktiva metaboliten tenofovirdifosfat. I kliniska studier på människa gav en oral dos på 10 mg tenofoviralfenamid i Genvoya tenofovirdifosfatkoncentrationer > 4-faldigt högre i PBMC och > 90 % lägre koncentrationer av tenofovir i plasma jämfört med en oral dos på 245 mg tenofovirdisoproxil (som fumarat) i E/C/F/TDF.

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

Eliminering

Efter oral administrering av [¹⁴C]-elvitegravir/ritonavir återfanns 94,8 % av dosen i faeces vilket överensstämmer med den hepatobiliära utsöndringen av elvitegravir; 6,7 % av den administrerade dosen återfanns i urinen. Medianvärdet för terminal halveringstid i plasma för elvitegravir efter administrering av E/C/F/TDF är cirka 12,9 timmar.

Efter oral administrering av [¹⁴C]-kobicistat återfanns 86 % och 8,2 % av dosen i faeces respektive urin. Medianvärdet för terminal halveringstid i plasma för kobicistat efter administrering av E/C/F/TDF är cirka 3,5 timmar och de kobicistatassocierade exponeringarna ger ett C_{trough} för elvitegravir som är 10 gånger högre än proteinbindningsjusterat IC₉₅ för vildtyp hiv-1-virus.

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

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

Farmakokinetik i speciella populationer

Ålder, kön och etnicitet

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken på grund av kön eller etnicitet har identifierats för kobicistat-boostat elvitegravir, kobicistat, emtricitabin eller tenofoviralfenamid.

Exponeringar av elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir och tenofoviralfenamid som uppnåddes hos 24 ungdomar i åldern 12 till < 18 år som fick Genvoya i studie GS-US-292-0106 var likartade de exponeringar som uppnåddes hos behandlingsnaiva vuxna efter administrering av Genvoya (tabell 5).

Tabell 5: Farmakokinetik för elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir och tenofoviralfenamid hos antiretroviralnaiva ungdomar och vuxna

	Ungdomar 12 till < 18 år, ≥ 35 kg					Vuxna				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	EVG ^e	COBI ^e	FTC ^e	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•h/ml)	23 840, 1 (25,5)	8 240,8 (36,1) ^b	14 424, 4 (23,9)	242,8 ^c (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 = elvitegravir; COBI = kobicistat; FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamidfumarat; TFV = tenofovir
N/A = ej relevant

Data presenteras som genomsnitt (%CV).

a n = 24 ungdomar

b n = 23 ungdomar

c AUC_{last}

d n = 15 ungdomar

e n = 19 vuxna

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

Genomsnittliga exponeringar av elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir och tenofoviralfenamid som uppnåddes hos barn i åldern 8 till < 12 år (> 25 kg; n=23) som fick Genvoya i studie GS-US-292-0106 var högre (20-80 %) än de genomsnittliga exponeringarna som uppnåddes hos vuxna (Tabell 6).

Tabell 6: Farmakokinetik för elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir och tenofoviralfenamid hos virologiskt suppresserade barn och vuxna

	Barn 8 till < 12 år, > 25 kg					Vuxna				
	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 = elvitegravir; COBI = kobicistat; FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamidfumarat; TFV = tenofovir

N/A = ej relevant

Data presenteras som genomsnitt (%CV).

a n = 23 barn

b n = 22 barn

c n = 20 barn

d AUC_{last}

e n = 19 vuxna

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

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt relevanta skillnader i elvitegravirs, kobicistats, tenofoviralfenamids eller tenofovirs farmakokinetik observerades mellan friska frivilliga och patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl ≥ 15 ml/min och < 30 ml/min) i fas 1-studier av kobicistat-boostat elvitegravir

respektive av tenofoviralfenamid. I en separat fas 1-studie av enbart emtricitabin, var genomsnittlig systemisk emtricitabinexponering högre hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) än hos patienter med normal njurfunktion (11,8 µg•h/ml). Säkerheten hos Genvoya har inte fastställts hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl ≥15 ml/min och <30 ml/min).

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

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

Nedsatt leverfunktion

Både elvitegravir och kobicistat metaboliseras och elimineras primärt av levern. En studie av farmakokinetiken för kobicistat-boostat elvitegravir utfördes på icke-hiv-1-infekterade patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Inga kliniskt relevanta skillnader i elvitegravirs eller kobicistats farmakokinetik observerades mellan patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och patienter med normal leverfunktion. Effekterna av gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) på farmakokinetiken för elvitegravir eller kobicistat har inte studerats.

Emtricitabins farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Emtricitabin metaboliseras dock inte signifikant via leverenzymerna, så effekten av nedsatt leverfunktion bör vara begränsad.

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

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

Emtricitabins och tenofoviralfenamids farmakokinetik har inte helt utvärderats hos patienter med samtidig infektion med hepatit B- och/eller C-virus. Begränsade data från en populationsfarmakokinetisk analys (n = 24) tyder på att infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen av boostat elvitegravir.

Graviditet och postpartum

Resultaten som rapporterats från en prospektiv studie (IMPAACT P1026s) visade att behandlingar med kobicistat och elvitegravir under graviditeten föranleder lägre exponeringar för elvitegravir och kobicistat (tabell 7).

Tabell 7: Förändringar av farmakokinetiska parametrar från IMPAACT P1026s-studien för elvitegravir och kobicistat hos kvinnor som behandlas med kobicistat och elvitegravir under graviditetens andra och tredje trimester jämfört med parade postpartumdata

Jämförelse med parade postpartumdata, n	Medelförändring i % av elvitegravirs farmakokinetiska parametrar ^a			Medelförändring i % av kobicistats farmakokinetiska parametrar ^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 = andra trimestern; 3T = tredje trimestern; PP = postpartum

a parade jämförelser

b P < 0,10 jämfört med postpartum

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Elvitegravir var negativt i ett bakteriellt mutagenitetstest (Ames test) *in vitro* och negativt i en mikrokärnanalys *in vivo* på råttor vid doser upp till 2 000 mg/kg. I ett kromosomavvikelsestest *in vitro* var elvitegravir negativt med metabol aktivering, men ett tvetydigt svar observerades utan aktivering.

Kobicistat var inte mutagent eller klastogent i vanliga genotoxicitetsanalyser. *Ex vivo*-studier på kanin och *in vivo*-studier på hund tyder på att kobicistat har en liten potential för QT-förlängning, kan leda till en lätt förlängning av PR-intervallet och kan minska vänsterkammarmfunktionen vid koncentrationer som är minst 11 gånger högre än exponeringen hos människa vid den rekommenderade dosen 150 mg dagligen. I en human klinisk studie på 35 friska frivilliga indikerade ekokardiogram vid baseline och efter administrering av 150 mg kobicistat en gång dagligen i minst 15 dagar ingen kliniskt signifikant förändring av vänsterkammarmfunktionen.

Reproduktionstoxikologiska studier på råttor och kanin med kobicistat visade inga effekter på parning, fertilitet, dräktighet eller fosterparametrar. Ökad postimplantationsförlust och minskad fostervikt observerades hos råttor och var associerade med signifikanta minskningar av maternell kroppsvikt med 125 mg/kg/dag.

Gångse studier avseende icke-kliniska data för emtricitabins säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Elvitegravir, kobicistat och emtricitabin har alla visat en låg karcinogen potential hos mus och råttor.

Gångse studier av tenofoviralafenamid på råttor och hund visade att de primära målorganen för toxicitet är skelett och njurar. Toxisk påverkan på skelettet observerades som minskad mineraltäthet i skelettet hos råttor och hund vid tenofovirexponeringar minst fyra gånger högre än de som förväntas efter administrering av Genvoya. En minimal infiltration av histiocyter förelåg i ögat hos hund vid exponeringar av tenofoviralafenamid och tenofovir som var cirka 4 respektive 17 gånger högre än de som förväntas efter administrering av Genvoya.

Tenofoviralafenamid var inte mutagent eller klastogent i vanliga genotoxicitetsanalyser.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktos (som monohydrat)
Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium
Hydroxipropylcellulosa
Silikondioxid
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyvinylalkhol (E1203)
Titandioxid (E171)
Polyetylen glykol (E1521)
Talk (E553b)
Indigokarmin (E132)
Järnoxid gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 november 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

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

• Riskhanteringsplan (RMP)

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

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

MÄRKNING PÅ KARTONG OCH BURK

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmdragerade tabletter
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

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

En filmdragerad tablett innehåller 150 mg elvitegravir, 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin och tenofoviralfenamidfumarat motsvarande 10 mg tenofoviralfenamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos, se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter
30 tabletter

90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter
90 (3 burkar med 30) tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1061/001 30 filmdragerade tabletter
EU/1/15/1061/002 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Genvoya [Bara på yttre förpackningen]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. [Bara på yttre förpackningen]

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

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}
[Bara på yttre förpackningen]

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

Observera att om Genvoya har ordinerats för ditt barn ska all information i denna bipacksedel riktas till ditt barn (läs i så fall "ditt barn" istället för "du").

1. Vad Genvoya är och vad det används för

Genvoya innehåller fyra aktiva substanser:

- **elvitegravir**, ett antiretroviralt läkemedel som kallas integrashämmare
- **kobicistat**, en booster (farmakokinetisk förstärkare) av effekterna av elvitegravir
- **emtricitabin**, ett antiretroviralt läkemedel som kallas omvänt transkriptashämmare av nukleosidtyp (NRTI)
- **tenofoviralfenamid**, ett antiretroviralt läkemedel som kallas omvänt transkriptashämmare av nukleotidtyp (NtRTI).

Genvoya är en kombinationstablett för **behandling av humant immunbristvirus-1-infektion (hiv-1)** hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre som väger minst 25 kg.

Genvoya minskar mängden hiv i kroppen. Därmed förstärks immunsystemet och risken för att utveckla sjukdomar som förknippas med hiv-infektion minskar.

2. Vad du behöver veta innan du tar Genvoya

Ta inte Genvoya:

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

- **alfuzosin** (används för att behandla förstörd prostatakörtel)
- **dabigatran** (används för att förhindra och behandla blodproppar)
- **amiodaron, kinidin** (används för att korrigera oregelbundna hjärtslag)
- **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin** (används för att förhindra krampanfall)
- **rifampicin** (används för att förebygga och behandla tuberkulos och andra infektioner)
- **dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin** (används för att behandla migrän)
- **cisaprid** (används för att lindra vissa magproblem)
- **johannesört** (*Hypericum perforatum*, ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet) eller produkter som innehåller johannesört
- **lovastatin, simvastatin** (används för att sänka kolesterolhalten i blodet)
- **pimozid, lurasidon** (används för att behandla onormala tankar eller känslor)
- **sildenafil** (när det används för att behandla pulmonell arteriell hypertension – en lungsjukdom som gör det svårt att andas)
- **midazolam** (taget via munnen), **triazolam** (används för att hjälpa dig att sova och/eller minska ångest)

→ Om något av detta gäller dig, **ta inte Genvoya och informera din läkare omedelbart.**

Varningar och försiktighet

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

Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiretroviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra. Detta läkemedel botar inte hiv-infektion. Medan du tar Genvoya kan du fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion.

Tala med läkare innan du tar Genvoya:

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

Om du har hepatit B-infektion, kan leverbesvären förvärras efter det att du slutar ta Genvoya. Det är viktigt att du inte slutar att ta Genvoya utan att prata med din läkare (se avsnitt 3, *Sluta inte att ta Genvoya*).

- **Om du är laktosintolerant** (se *Genvoya innehåller laktos* senare i detta avsnitt).

När du tar Genvoya

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

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

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

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn i åldern 5 år och yngre, eller som väger mindre än 25 kg oavsett ålder. Användning av Genvoya hos barn i åldern 5 år och yngre har ännu inte studerats.

Andra läkemedel och Genvoya

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

Läkemedel som aldrig får tas med Genvoya:

- **alfuzosin** (används för att behandla förstörd prostatakörtel)
- **amiodaron, kinidin** (används för att korrigera oregelbundna hjärtslag)
- **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin** (används för att förhindra krampanfall)
- **dabigatran** (används för att förhindra och behandla blodproppar)
- **rifampicin** (används för att förebygga och behandla tuberkulos och andra infektioner)
- **dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin** (används för att behandla migränhuvudvärk)
- **cisaprid** (används för att lindra vissa magproblem)
- **johannesört** (*Hypericum perforatum*, ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet) eller produkter som innehåller johannesört.
- **lovastatin, simvastatin** (används för att sänka kolesterolhalten i blodet)
- **pimozid, lurasidon** (används för att behandla onormala tankar eller känslor)
- **sildenafil** (när det används för att behandla pulmonell arteriell hypertension – en lungsjukdom som gör det svårt att andas)
- **midazolam** (taget via munnen), **triazolam** (används för att hjälpa dig att sova och/eller minska ångest)

→ Om du tar något av dessa läkemedel, **ta inte Genvoya och kontakta omedelbart din läkare.**

Läkemedel som används för att behandla hepatit B-infektion:

Du ska inte ta Genvoya med läkemedel som innehåller:

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

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

Andra typer av läkemedel:

Tala med läkaren om du tar:

- **antimykotika**, används för behandling av svampinfektioner, t.ex.:
 - ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol och flukonazol
 - **antibiotika**, används för behandling av bakterieinfektioner inklusive tuberkulos, som innehåller:
 - rifabutin, klaritromycin och telitromycin
 - **antidepressiva**, används för behandling av depression:
 - läkemedel som innehåller trazodon eller escitalopram
 - **sedativa och hypnotika**, används för behandling av ångest:
 - buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem och lorazepam
 - **immunsuppressiva**, används för att kontrollera kroppens immunförsvar efter en transplantation, t.ex.:
 - ciklosporin, sirolimus och takrolimus
 - **kortikosteroider**, inklusive:
 - betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamkinolon
- Dessa läkemedel används för att behandla allergier, astma, inflammatoriska tarmsjukdomar, inflammationer i ögon, leder och muskler och andra inflammatoriska tillstånd. Om det inte finns några alternativ ska läkemedlet användas endast efter läkarbedömning och under noggrann övervakning av din läkare för biverkningar av kortikosteroider.

- **läkemedel som används för behandling av diabetes:**
 - metformin
- **p-piller**, används för att förhindra graviditet
- **läkemedel mot erektil dysfunktion**, används för behandling av impotens, t.ex.:
 - sildenafil, tadalafil och vardenafil
- **hjärtläkemedel**, t.ex.:
 - digoxin, disopyramid, flekainid, lidokain, mexilitin, propafenon, metoprolol, timolol, amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin och verapamil
- **läkemedel som används för behandling av pulmonell arteriell hypertension:**
 - bosentan och tadalafil
- **antikoagulantia**, används för att förhindra och behandla blodproppar, t.ex.:
 - apixaban, edoxaban, rivaroxaban och warfarin
- **bronkdilaterande läkemedel**, används för behandling av astma och andra lungbesvär:
 - salmeterol
- **kolesterolsänkande läkemedel**, t.ex.:
 - atorvastatin och pitavastatin
- **läkemedel som används för behandling av gikt:**
 - kolkicin

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

- **antacida**, används för behandling av halsbränna eller sura uppstötningar (se även avsnitt 3, *Hur du tar Genvoya*).

→ **Om tar antacida eller multivitamintillskott**, ta det minst 4 timmar före eller minst 4 timmar efter Genvoya.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- **Tala omedelbart om för din läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.** Gravida kvinnor ska inte ta Genvoya. Mängden av detta läkemedel i blodet kan minska under graviditeten, vilket kan göra att det slutar verka ordentligt.
- **Använd en effektiv preventivmetod** medan du tar Genvoya.
- **Amma inte under behandling med Genvoya.** Detta på grund av att några av de aktiva substanserna i detta läkemedel passerar över i bröstmjölken. För att undvika överföring av hiv till barnet genom bröstmjölken, ska du inte amma ditt spädbarn.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Genvoya innehåller laktos

Om din läkare har sagt att du inte tål vissa sockerarter, ska du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

→ Om något av detta gäller dig, **tala med läkaren innan du tar Genvoya.**

3. Hur du tar Genvoya

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

Rekommenderad dos är:

Vuxna: en tablett om dagen tillsammans med föda

Ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre, som väger minst 25 kg: en tablett om dagen tillsammans med föda

Du får inte tugga eller krossa tablett.

Om du har svårt att svälja tablett hel kan du dela den på mitten. Ta båda halvorna av tablett, den ena efter den andra, för att få hela dosen. Spara inte den delade tablett.

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

Ta inte antacida eller multivitaminer samtidigt med Genvoya. Om du tar antacida såsom aluminium-/magnesiumhydroxid, eller ett **multivitamintillskott**, ta det minst 4 timmar före eller minst 4 timmar efter Genvoya.

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

Om du har tagit för stor mängd av Genvoya

Om du av misstag tar mer än den ordinerade dosen av Genvoya kan risken för biverkningar med detta läkemedel öka (se avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*).

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

Om du har glömt att ta Genvoya

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

Om du missar en dos:

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

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

Sluta inte att ta Genvoya

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

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

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

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hiv-infektion är det inte alltid möjligt att veta om de oönskade effekterna orsakas av Genvoya, eller av andra läkemedel som du tar samtidigt eller av hiv-sjukdomen i sig.

Eventuella allvarliga biverkningar: Kontakta omedelbart läkare

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

→ **Om du märker de biverkningar som beskrivs ovan, informera din läkare omedelbart.**

Mycket vanliga biverkningar

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- illamående

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

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

- trötthet

Mindre vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- lågt antal röda blodkroppar (*anemi*)
- självmordstankar och självmordsförsök (hos patienter som tidigare har haft depression eller psykiska problem), depression
- matsmältningsbesvär vilket resulterar i obehag efter måltider (*dyspepsi*)
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals (*angioödem*)
- klåda (*pruritus*)
- nässselfeber (*urtikaria*)

→ Om några biverkningar blir värre, tala med läkaren.

Andra effekter som kan ses vid hiv-behandling

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

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

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Genvoya ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är elvitegravir, kobicistat, emtricitabin och tenofoviralafenamid. En Genvoya filmdragerad tablett innehåller 150 mg elvitegravir, 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin och tenofoviralafenamidfumarat motsvarande 10 mg tenofoviralafenamid.

Övriga innehållsämnen är

Tablettkärna:

Laktos (som monohydrat), mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, hydroxietylcellulosa, silikondioxid, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat.

Filmdragering:

Polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), polyetylglykol (E1521), talk (E553b), indigokarmin (E132), järnoxid gul (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Genvoya filmdragerade tabletter är gröna, kapselformade tabletter. Präglade på ena sidan med ”GSP” och på andra sidan med siffran ”510”. Genvoya tillhandahålls i burkar som innehåller 30 tabletter (med torkmedel i form av kiselgel som måste förvaras i burken för att skydda tabletterna mot fukt). Torkmedlet (kiselgel) finns i en separat dospåse eller behållare och ska inte sväljas.

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

Innehavare av godkännande för försäljning

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}><{månad ÅÅÅÅ}>.

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

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid är CHMP:s slutsatser följande:

En kumulativ granskning av alla fall förknippade med självmordsrelaterade händelser visade totalt 42 giltiga fall där 48 självmordsrelaterade händelser rapporterades för Genvoya (13 från spontana, 29 från kliniska prövningar). Sedan den föregående granskningen identifierades 6 nya fall (5 giltiga och 1 ogiltigt). Fallen som bedömdes i denna granskning förekom för det mesta hos patienter med anamnes av psykiatriska händelser eller andra externa rapporterade faktorer som kan ha bidragit till händelsen. Disproportionalitetsanalys visade inte händelser som uppfyllde kriterierna för tecken på så kallade *signals of disproportionate reporting*. Baserat på information som tagits från litteraturen och i produktinformationen för läkemedel som innehåller integrashämmare, kunde man dock dra slutsatsen att följande psykiatriska sjukdomar: depression, suicidtankar och självmordsbeteende (speciellt hos patienter med tidigare anamnes av psykiatrisk sjukdom) är en klasseffekt av integrashämmare och dessa listas i produktresumén för andra läkemedel som innehåller integrashämmare i monoterapi och i fast doskombination.

Liknande mönster för psykiatriska sjukdomar observerades i jämförande studier av elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid (E/C/F/TAF) kontra elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (E/C/F/TDF), som listar dessa händelser i produktinformationen (studie GS-US-292-0104 eller GS-US-292-0111). Baserat på detta har avsnitt 4.8 i produktresumén för läkemedel som innehåller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid i fast doskombination uppdaterats med tillägg av suicidtankar och självmordsförsök (hos patienter med tidigare anamnes av depression eller psykiatrisk sjukdom) som nya oönskade läkemedelsreaktioner. I kliniska prövningar var incidensen för allvarliga oönskade händelser förknippade med självmord för Genvoya 0,6 % (26 av 4 137 försökspersoner). Därför föreslås frekvensen vara ”mindre vanliga”.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.