

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabin og tenofovirafenamidfumarat svarende til 10 mg tenofovirafenamid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 58 mg lactose (som monohydrat).

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 90 mg elvitegravir, 90 mg cobicistat, 120 mg emtricitabin og tenofovirafenamidfumarat svarende til 6 mg tenofovirafenamid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 35 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter

Grønne, kapselformede, filmovertrukne tabletter, der måler 19 mm x 8,5 mm, præget med "GSI" på den ene side af tabletten og med "510" på den anden side af tabletten.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmovertrukne tabletter

Grønne, kapselformede, filmovertrukne tabletter, der måler 16 mm x 7 mm, præget med "GSI" på den ene side af tabletten og med en delekærv på den anden side af tabletten.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Genvoya er indiceret til behandling af infektion med humant immundefekt virus 1 (hiv 1) uden nogen kendte mutationer forbundet med resistens over for integrasehæmmerklassen, emtricitabin eller tenofovir hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 2 år og ældre, med en legemsvægt på mindst 14 kg

Se pkt. 4.2 og 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion.

Dosering

Voksne og pædiatriske patienter, der vejer mindst 25 kg.

En 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablet tages én gang daglig sammen med mad.

Pædiatriske patienter i alderen 2 år og ældre, der vejer mindst 14 kg, men mindre end 25 kg.

En 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tablet tages én gang daglig sammen med mad.

Hvis patienten glemmer at tage en dosis Genvoya i mindre end 18 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Genvoya sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis patienten glemmer at tage en dosis Genvoya i mere end 18 timer, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Genvoya, skal der tages en ny tablet.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering af Genvoya er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Genvoya er ikke nødvendig hos voksne og unge (i alderen mindst 12 år og med en legemsvægt på mindst 35 kg) med en estimeret kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 ml/min. Genvoya bør seponeres hos patienter, hvis den estimerede CrCl falder til under 30 ml/min under behandlingen (se pkt. 5.2).

Dosisjustering af Genvoya er ikke nødvendig hos voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret $\text{CrCl} < 15$ ml/min) i kronisk hæmodialyse. Genvoya bør generelt undgås, men kan dog anvendes til patienter, hos hvem de potentielle fordele vurderes at opveje de potentielle risici (se pkt. 4.4 og 5.2). På dage med hæmodialyse, skal Genvoya administreres efter fuldført hæmodialysebehandling.

Genvoya frarådes hos patienter med en estimeret $\text{CrCl} \geq 15$ ml/min og < 30 ml/min eller < 15 ml/min, som ikke er i kronisk hæmodialyse, da Genvoyas sikkerhed hos disse populationer ikke er blevet klarlagt.

Der er ingen data tilgængelige til at lave dosisanbefalinger hos børn i alderen under 12 år med nedsat nyrefunktion eller hos børn under 18 år med nyresygdom i slutstadiet.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af Genvoya er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat (Child-Pugh klasse A) eller moderat nedsat (Child-Pugh klasse B) leverfunktion. Genvoya er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C), derfor frarådes det at bruge Genvoya hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Genvoyas sikkerhed og virkning hos børn under 2 år, eller der vejer < 14 kg, er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Genvoya skal tages oralt, én gang dagligt, sammen med mad (se pkt. 5.2). På grund af den bitre smag anbefales det, at den filmovertrukne tablet ikke tygges eller knuses. Til patienter, der ikke kan synke

hele tabletten, kan tabletten deles i halve og begge halvdele tages, den ene efter den anden, så det sikres at hele dosen tages straks.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med lægemidler, som er meget afhængige af CYP3A for clearance, og for hvilke forhøjede plasmakoncentrationer er associeret med alvorlige eller livstruende bivirkninger. Derfor bør Genvoya ikke administreres sammen med lægemidler, der omfatter, men ikke er begrænset til, de følgende (se pkt. 4.4 og 4.5):

- alpha 1-adrenoreceptorantagonister: alfuzosin
- antiarytmika: amiodaron, quinidin
- ergot-derivater: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin
- stoffer, der fremmer mave-tarm-mobiliteten: cisaprid
- HMG Co-A-reduktasehæmmere: lovastatin, simvastatin
- stof, der fremmer lipidmodificering: lomitapid
- neuroleptika/antipsykotika: pimozid, lurasidon
- PDE-5-hæmmere: sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension
- sedativa/hypnotika: oralt administreret midazolam, triazolam

Samtidig administration med lægemidler, som er stærke inducere af CYP3A, på grund af risikoen for svigtende virologisk respons og mulig resistens over for Genvoya. Derfor bør Genvoya ikke administreres sammen med lægemidler, der omfatter, men ikke er begrænset til, følgende (se pkt. 4.4 og 4.5):

- antikonvulsiva: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin
- antimykobakterielle lægemidler: rifampicin
- naturlægemiddel: perikon (*Hypericum perforatum*)

Samtidig administration med dabigatranetexilat, et substrat for P-glykoprotein (P-gp) (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter, co-inficeret med hiv- og hepatitis B- eller C-virus

Hos patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er i antiretroviral behandling, er der en øget risiko for svære og potentielt letale, hepatiske bivirkninger.

Genvoyas sikkerhed og virkning hos patienter, som samtidig er inficerede med hiv 1- og hepatitis C-virus (HCV) er ikke klarlagt.

Tenofoviralfenamid er aktiv mod hepatitis B-virus (HBV). Seponering af behandlingen med Genvoya hos patienter, som samtidig er inficerede med hiv og HBV, kan forekomme i forbindelse med svær, akut eksacerbation af hepatitis. Patienter med hiv-infektion, som samtidig er inficerede med HBV, og som ophører med Genvoya, bør monitoreres tæt med både klinisk og laboratorisk opfølgning i mindst adskillige måneder efter, behandlingen med Genvoya ophører.

Leversygdom

Genvoyas sikkerhed og virkning hos patienter med signifikant underliggende leversygdom er ikke klarlagt.

Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART, *combination antiretroviral therapy*), og disse patienter skal monitoreres i henhold til

standardprocedurer. Hvis der er tegn på, at leversygdommen forværres hos sådanne patienter, skal man overveje at seponere eller foretage et ophold i behandlingen.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad, dette er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnatalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede manifestationer er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Reaktionerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). Hvorvidt sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret i tilfælde af immunreakivering. Den rapporterede tidsperiode før sådanne opstår er imidlertid variabel og kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

Opportunistiske infektioner

Patienter, som får Genvoya eller anden antiretroviral behandling, har fortsat risiko for opportunistiske infektioner eller andre hiv-relaterede komplikationer og bør derfor følges nøje af læger med erfaring i behandlingen af patienter med hiv-associerede sygdomme.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose især hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere *Body Mass Index* (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

Nefrotoksicitet

Tilfælde af nedsat nyrefunktion, herunder akut nyresvigt og proksimal renal tubulopati er blevet rapporteret med produkter indeholdende tenofoviralfenamid efter markedsføring. En mulig risiko for nefrotoksicitet som følge af kronisk eksponering over for lave niveauer af tenofovir fra doseringen med tenofoviralfenamid kan ikke udelukkes (se pkt. 5.3).

Det anbefales at evaluere nyrefunktionen hos alle patienter før eller ved påbegyndelse af behandling med Genvoya, samt at monitorere den under behandlingen hos alle patienter, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt. Hos patienter, som udvikler klinisk signifikant nedsættelse af nyrefunktionen eller evidens for proksimal renal tubulopati, bør seponering af Genvoya overvejes.

Patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse

Genvoya bør generelt undgås, men kan anvendes hos voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse, hvis de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.2). I et studie med Genvoya hos hiv 1-inficerede voksne med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse opretholdtes effekten til og med 48 uger, men eksponering for emtricitabin var signifikant højere end hos patienter med normal nyrefunktion. Skønt der ikke identificeredes nye sikkerhedsproblemer, er implikationerne af øget eksponering for emtricitabin stadig usikre (se pkt. 4.8 og 5.2).

Samtidig administration af andre lægemidler

Nogle lægemidler må ikke administreres sammen med Genvoya (se pkt. 4.3 og 4.5).

Genvoya bør ikke administreres sammen med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.5).

Genvoya bør ikke administreres sammen med lægemidler, som indeholder tenofoviralfenamid, tenofoviridisoproxil, lamivudin eller adefovirdipivoxil, der anvendes til behandling af infektion med HBV (se pkt. 4.5).

Krav til kontraception

Kvindelige patienter i den fertile alder skal enten anvende hormonale antikonceptiva, der indeholder mindst 30 µg ethinylestradiol samt drospirenon eller norgestimat som progestogen, eller anvende anden sikker kontraceptionsmetode (se pkt. 4.5 og 4.6). Brug af Genvoya med orale antikonceptiva, der indeholder andre progestogener bør undgås (se pkt. 4.5). Plasmakoncentrationerne af drospirenon forventes at øges efter samtidig administration med Genvoya, og klinisk monitorering anbefales på grund af risikoen for hyperkaliæmi (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det er påvist, at behandling med cobicistat og elvitegravir i andet og tredje trimester af graviditeten medfører lavere eksponering for elvitegravir (se pkt. 5.2). Cobicistatniveauer falder og giver måske ikke tilstrækkeligt boost. Den væsentlige nedsættelse i eksponering for elvitegravir kan medføre virologisk svigt og en øget risiko for overførsel af hiv-infektion fra mor til barn. Derfor bør behandling med Genvoya ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, der bliver gravide under behandling med Genvoya, skal skiftes til et andet regime (se pkt. 4.6).

Pædiatrisk population

Reduktioner i BMD ($\geq 4\%$) i spina og hele kroppen minus hoved (TBLH) er blevet rapporteret hos patienter i alderen 3 til < 12 år, der fik Genvoya i 48 uger i studie GS-US-292-0106 (se pkt. 4.8 og 5.1). Langtidsvirkningerne af ændringer i BMD på voksende knogler, herunder risikoen for fraktur, er uvis (se pkt. 4.8). En multidisciplinær tilgang anbefales for at fastlægge hensigtsmæssig monitorering under behandlingen.

Hjælpestoffer

Genvoya indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Genvoya bør ikke administreres samtidig med andre antiretrovirale lægemidler. Derfor gives der ikke information om lægemiddelinteraktioner med andre antiretrovirale præparater (herunder PI'er og non-nukleosid-revers transkriptase-hæmmere [NNRTI'er, *non nucleoside reverse transcriptase inhibitors*]) (se pkt. 4.4). Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Genvoya bør ikke indgives samtidigt med lægemidler, som indeholder tenofoviralfenamid, tenofoviridisoproxil, lamivudin eller adefovirdipivoxil, og som anvendes til behandling af HBV-infektion.

Elvitegravir

Elvitegravir metaboliseres primært af CYP3A, og lægemidler, der inducerer eller hæmmer CYP3A kan påvirke eksponeringen af elvitegravir. Samtidig administration af Genvoya og lægemidler, som inducerer CYP3A kan føre til reducerede plasmakoncentrationer af elvitegravir og nedsat terapeutisk virkning af Genvoya (se "Samtidig brug kontraindiceret" og pkt. 4.3). Elvitegravir indebærer en risiko for at inducere CYP2C9 og/eller inducerbare uridindiphosphatglucuronosyltransferase (UGT)-enzym, og derved reducere plasmakoncentrationen af substrater for disse enzymer.

Cobicistat

Cobicistat er en kraftig mekanismebaseret hæmmer af CYP3A samt et CYP3A-substrat. Cobicistat er også en svag CYP2D6-hæmmer, og den metaboliseres i mindre grad af CYP2D6. Lægemidler, der hæmmer CYP3A, kan nedsætte clearance af cobicistat og føre til øgede plasmakoncentrationer af cobicistat. Lægemidler med aktiv(e) metabolit(ter), der dannes via CYP3A, kan medføre nedsat plasmakoncentration af disse aktive metabolitter.

Lægemidler, der er meget afhængige af CYP3A-metabolismen og som har en høj *first pass*-metabolisme, er mest udsatte for meget øget eksponering, når de administreres sammen med cobicistat (se "Samtidig brug kontraindiceret" og pkt. 4.3).

Cobicistat er en hæmmer af de følgende transportere: P-gp, brystcancer-resistensprotein (BCRP), organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1 og OATP1B3. Samtidig administration med lægemidler, der er substrater for P-gp, BCRP, OATP1B1 og OATP1B3, kan føre til øgede plasmakoncentrationer af disse præparater.

Emtricitabin

In vitro- og kliniske farmakokinetiske lægemiddelinteraktionsstudier har vist, at potentialet for CYP-medierede interaktioner, der involverer emtricitabin og andre lægemidler, er lav. Samtidig administration af emtricitabin og lægemidler, der elimineres ved aktiv tubulær sekretion, kan øge koncentrationerne af emtricitabin og/eller det samtidigt administrerede lægemiddel. Lægemidler, der nedsætter nyrefunktionen, kan øge koncentrationerne af emtricitabin.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid transporteret af P-gp og BCRP. Lægemidler, der påvirker P-gp- og BCRP-aktiviteten kraftigt, kan føre til ændringer i tenofoviralfenamids absorption. Ved samtidig

administration af cobicistat i Genvoya opnås der imidlertid næsten maksimal hæmning af P-gp af cobicistat, hvilket fører til en øget tilgængelighed af tenofoviralfenamid og resulterende eksponeringer, der svarer til tenofoviralfenamid 25 mg administreret alene. Som sådan forventes det ikke, at eksponeringer for tenofoviralfenamid efter administration af Genvoya øges yderligere, når det anvendes i kombination med en anden P-gp- og/eller BCRP-hæmmer (f.eks. ketokonazol). Baseret på data fra et *in vitro*-studie forventes samtidig administration af tenofoviralfenamid og xanthinoxidasehæmmere (f.eks. febuxostat) ikke at øge den systemiske eksponering over for tenofovir *in vivo*. *In vitro*- og kliniske farmakokinetiske lægemiddelinteraktionsstudier har vist, at potentialet for CYP-medierede interaktioner, der involverer tenofoviralfenamid og andre lægemidler, er lav. Tenofoviralfenamid er ikke en hæmmer af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralfenamid er ikke en hæmmer eller inducer af CYP3A *in vivo*. Tenofoviralfenamid er et substrat for OATP *in vitro*. Hæmmere af OATP og BCRP omfatter ciclosporin.

Samtidig brug kontraindiceret

Samtidig administration af Genvoya og nogle lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A, kan føre til øgede plasmakoncentrationer af disse præparater, hvilket er forbundet med risikoen for alvorlige eller livstruende bivirkninger, såsom perifer vasospasme eller iskæmi (f.eks. dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin) eller myopati, herunder rhabdomyolyse (f.eks. simvastatin, lovastatin) eller langvarig eller øget sedering eller respirationsdepression (f.eks. oralt administreret midazolam eller triazolam). Samtidig administration af Genvoya og andre lægemidler metaboliseres primært af CYP3A, såsom amiodaron, lomitapid, quinidin, cisaprid, pimoizid, lurasidon, alfuzosin og sildenafil mod pulmonal arteriel hypertension er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af Genvoya og nogle lægemidler, som inducerer CYP3A såsom perikon (*Hypericum perforatum*), rifampicin, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin kan føre til signifikant reducerede plasmakoncentrationer af cobicistat og elvitegravir, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens (se pkt. 4.3).

Andre interaktioner

Cobicistat og tenofoviralfenamid er ikke hæmmere af humant UGT1A1 *in vitro*. Det er ukendt, om cobicistat, emtricitabin eller tenofoviralfenamid er hæmmere af andre UGT-enzymmer.

Interaktioner mellem Genvoya-komponenterne og mulige samtidigt administrerede lægemidler ses i tabel 1 nedenfor (stigning er angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔"). De beskrevne interaktioner er baseret på studier udført med Genvoya eller Genvoya-komponenterne (elvitegravir, cobicistat, emtricitabin og tenofoviralfenamid) som individuelle stoffer og/eller i kombination, eller de er mulige lægemiddelinteraktioner, der kan forekomme med Genvoya.

Tabel 1: Interaktion mellem Genvoyas individuelle komponenter og andre lægemidler

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddekoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Genvoya
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol (200 mg to gange daglig)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C _{min} : ↑ 67 % C _{max} : ↔ Koncentrationer af ketoconazol og/eller cobicistat kan øges ved samtidig administration af Genvoya.	Ved samtidig administration af Genvoya bør den maksimale daglige dosis af ketoconazol ikke overskride 200 mg daglig. Der rådes til forsigtighed og klinisk overvågning ved samtidig administration.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Genvoya
Itraconazol ³ Voriconazol ³ Posaconazol ³ Fluconazol	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Koncentrationer af itraconazol, fluconazol og posaconazol kan øges ved samtidig administration af cobicistat.</p> <p>Koncentrationer af voriconazol kan øges eller reduceres ved samtidig administration af Genvoya.</p>	<p>Der skal udføres klinisk overvågning ved samtidig administration med Genvoya. Ved samtidig administration af Genvoya bør den maksimale daglige dosis af itraconazol ikke overskride 200 mg daglig.</p> <p>En vurdering af forholdet mellem fordele og risici anbefales for at berettige anvendelsen af voriconazol sammen med Genvoya.</p>
Antimykobakterielle lægemidler		
Rifabutin (150 mg hver anden dag)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Cobicistat (150 mg én gang daglig)	<p>Samtidig administration af rifabutin, en kraftig CYP3A-inducer, kan reducere plasmakoncentrationerne af cobicistat og elvitegravir signifikant, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens.</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>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 66 % C_{max}: ↔</p>	<p>Samtidig administration af Genvoya og rifabutin anbefales ikke.</p> <p>Hvis kombinationen er nødvendig, er den anbefalede dosis rifabutin 150 mg 3 gange ugentligt på faste dage (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Det er nødvendigt at udføre øget overvågning for rifabutin-associerede bivirkninger, herunder neutropeni og uveitis på grund af en forventet øget eksponering over for desacetyl-rifabutin. En yderligere dosisreduktion af rifabutin er ikke undersøgt. Det bør overvejes, at en dosis på 150 mg to gange ugentligt måske ikke giver en optimal eksponering over for rifabutin, hvilket i så fald fører til en risiko for resistens over for rifamycin og behandlingssvigt.</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Genvoya
Lægemidler mod hepatitis C-virus		
Ledipasvir (90 mg én gang daglig)/Sofosbuvir (400 mg én gang daglig)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Cobicistat (150 mg én gang daglig)/Emtricitabin (200 mg én gang daglig)/Tenofovirafenamid (10 mg én gang daglig) ⁵	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 93 % C_{max}: ↑ 65 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 28 %</p> <p>Sofosbuvir metabolit GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvir metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 66 % C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 53 % C_{min}: ↑ 225 % C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p>	Dosisjustering af ledipasvir/sofosbuvir og Genvoya er ikke nødvendig ved samtidig administration.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Genvoya
Sofosbuvir (400 mg én gang daglig)/Velpatasvir (100 mg én gang daglig)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Cobicistat (150 mg én gang daglig)/Emtricitabin (200 mg én gang daglig)/Tenofovirafenamid (10 mg én gang daglig) ⁵	<p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Sofosbuvir-metabolit 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>Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 20 %</p>	Dosisjustering af sofosbuvir/velpatasvir og Genvoya er ikke nødvendig ved samtidig administration.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Genvoya
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg én gang dagligt) ⁷ / Elvitegravir (150 mg én gang dagligt)/ Cobicistat (150 mg én gang dagligt)/ Emtricitabin (200 mg én gang dagligt)/ Tenofovirafenamid (10 mg én gang dagligt) ⁵	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 27 %</p> <p>Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↑ 43 % C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 171 % C_{min}: ↑ 350 % C_{max}: ↑ 92 %</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 32 % C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 50 % C_{min}: ↑ 250 % C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 21 %</p>	Dosisjustering af sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og Genvoya er ikke nødvendig ved samtidig administration.
Makrolidantibiotika		
Clarithromycin	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Koncentrationer af clarithromycin og/eller cobicistat kan ændres ved samtidig administration af Genvoya.</p>	<p>Dosering med clarithromycin bør baseres på patientens CrCl, når virkningen af cobicistat på CrCl og serumkreatinin tages i betragtning (se pkt. 4.8).</p> <p>Patienter med CrCl over eller lig med 60 ml/min: Dosisjustering af clarithromycin er ikke nødvendig.</p> <p>Patienter med CrCl fra 30 ml/min til 60 ml/min: Dosis af clarithromycin bør reduceres med 50 %.</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Genvoya
Telithromycin	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Koncentrationer af telithromycin og/eller cobicistat kan ændres ved samtidig administration af Genvoya.</p>	Klinisk overvågning anbefales ved samtidig administration af Genvoya.
ANTI-KONVULSIVA		
Carbamazepin (200 mg to gange daglig)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Cobicistat (150 mg én gang daglig)	<p>Samtidig administration af carbamazepin, en kraftig CYP3A-inducer, kan reducere plasmakoncentrationerne af cobicistat signifikant.</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 69 % C_{min}: ↓ 97 % C_{max}: ↓ 45 %</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84 % C_{min}: ↓ 90 % C_{max}: ↓ 72 %</p> <p>Carbamazepin: AUC: ↑ 43 % C_{min}: ↑ 51 % C_{max}: ↑ 40 %</p> <p>Carbamazepin-10,11-epoxid: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 27 %</p>	Carbamazepin reducerer plasmakoncentrationerne af elvitegravir og cobicistat, hvilket kan forårsage svigtende terapeutisk virkning og udvikling af resistens. Samtidig administration af Genvoya og carbamazepin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Genvoya
GLUKOKORTIKOIDER		
Kortikosteroider		
Kortikosteroider, der primært metaboliseres via CYP3A (bl.a. betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison og triamcinolon).	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Plasmakoncentrationen af disse lægemidler kan øges ved samtidig administration af Genvoya, hvilket medfører nedsat serumkortisol.</p>	<p>Samtidig brug af Genvoya og kortikosteroider, der metaboliseres via CYP3A (f.eks. fluticasonpropionat eller andre inhalerede eller nasale kortikosteroider) kan øge risikoen for systemiske kortikosteroid-bivirkninger, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression.</p> <p>Samtidig administration af CYP3A-metaboliserede kortikosteroider anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel for patienten opvejer risikoen. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Kortikosteroider, som er mindre afhængige af CYP3A-metabolisering, f.eks. nasal eller inhaleret beclomethason, bør overvejes, navnlig ved langvarig brug.</p> <p>Ved samtidig administration af kutant administrerede kortikosteroider, der er følsomme over for CYP3A-hæmning, henvises til kortikosteroidets ordineringsoplysninger angående tilstande eller anvendelser, der øger dets systemiske absorption.</p>

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Genvoya
LÆGEMIDLER eller ORALE TILSKUD INDEHOLDENDE POLYVALENTE KATIONER (f.eks. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Magnesium/aluminium-indeholdende antacidum-suspension (20 ml enkeltdosis)/Elvitegravir (50 mg enkeltdosis)/Ritonavir (100 mg enkeltdosis)	<p>Elvitegravir (antacidum-suspension efter ± 2 timer): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir (samtidig administration): AUC: ↓ 45 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 47 %</p> <p>Elvitegravir plasmakoncentrationer er lavere med antacida på grund af lokal kompleksation i mave-tarm-kanalen og ikke på grund af ændringer i gastrisk pH.</p>	<p>Det anbefales at separere administrationen af Genvoya og antacida, lægemidler eller orale tilskud indeholdende polyvalente kationer med mindst 4 timer.</p> <p>For information om andre syrereducerende stoffer (f.eks. H₂-receptorantagonister og protonpumpehæmmere), se ”Studier, der blev udført med andre lægemidler”.</p>
Calcium- eller jerntilskud (inklusive multivitaminer) Andre kationholdige antacida Kationholdige laksantia Sucralfat Bufferforstærkede lægemidler	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Plasmakoncentrationen af elvitegravir forventes at være lavere ved samtidig brug af antacida, lægemidler eller orale tilskud indeholdende polyvalente kationer på grund af lokal kompleksation i mave-tarm-kanalen og ikke på grund af ændringer i gastrisk pH.</p>	
ORALE ANTIDIABETIKA		
Metformin	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Cobicistat hæmmer MATE1 reversibelt, og koncentrationer af metformin kan øges ved samtidig administration af Genvoya.</p>	Nøje overvågning af patienten og dosisjustering af metformin anbefales for patienter, som tager Genvoya.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Genvoya
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Methadon (80-120 mg)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Cobicistat (150 mg én gang daglig)	<p>Methadon: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Dosisjustering af methadon er ikke nødvendig.
Buprenorphin/Naloxon (16/4 til 24/6 mg)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Cobicistat (150 mg én gang daglig)	<p>Buprenorphin: AUC: ↑ 35 % C_{min}: ↑ 66 % C_{max}: ↔</p> <p>Naloxon: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 28 %</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Dosisjustering af buprenorphin/naloxon er ikke nødvendig.
ORALE ANTIKONCEPTIVA		
Drospirenon/ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg enkelt dosis)/cobicistat (150 mg én gang dagligt)	<p>Interaktion er ikke undersøgt med Genvoya.</p> <p><i>Forventet</i> Drospirenon: AUC: ↑</p>	<p>Plasmakoncentrationer af drospirenon kan øges ved samtidig administration med produkter indeholdende cobicistat. Klinisk monitorering anbefales på grund af risikoen for hyperkaliæmi.</p> <p>Der bør udvises forsigtighed, når Genvoya og hormonale antikonceptiva administreres samtidigt. De hormonale antikonceptiva bør indeholde mindst 30 µg ethinylestradiol og indeholde drospirenon eller norgestimat som progestogenet, eller patienterne skal anvende en anden sikker kontraceptionsmetode (se pkt. 4.4 og 4.6).</p>
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg en gang dagligt)/ethinylestradiol (0,025 mg en gang dagligt)/emtricitabin/ tenofovirafenamid (200/25 mg en gang dagligt) ⁶	<p>Norelgestromin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Genvoya
Norgestimat (0,180/0,215 mg én gang daglig)/Ethinylestradiol (0,025 mg én gang daglig)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Cobicistat (150 mg én gang daglig) ⁴	<p>Norgestimat: AUC: ↑ 126 % C_{min}: ↑ 167 % C_{max}: ↑ 108 %</p> <p>Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25 % C_{min}: ↓ 44 % C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	De langvarige virkninger af betydeligt øget progestogen-eksponering er ukendte.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin (0,5 mg enkeltdosis)/Cobicistat (150 mg flerdosis)	<p>Digoxin: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 41 %</p>	Det anbefales at overvåge digoxinniveauerne, når digoxin kombineres med Genvoya.
Disopyramid Flecainid Systemisk lidocain Mexiletin Propafenon	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Koncentrationer af disse anti-arytmika kan øges ved samtidig administration af cobicistat.</p>	Der rådes til forsigtighed og klinisk overvågning ved samtidig administration af Genvoya.
ANTIHYPERTENSIVA		
Metoprolol Timolol	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Koncentrationer af betablokkere kan øges ved samtidig administration af cobicistat.</p>	Klinisk overvågning anbefales og en dosisreduktion kan være nødvendig ved samtidig administration af disse stoffer og Genvoya.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Koncentrationer af calciumkanalblokkere kan øges ved samtidig administration af cobicistat.</p>	Klinisk overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales ved samtidig administration af disse lægemidler og Genvoya.
ENDOTHELIN RECEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Samtidig administration af Genvoya kan føre til nedsat eksponering over for elvitegravir og/eller cobicistat og svigtende terapeutisk virkning samt udvikling af resistens.</p>	Alternative endothelin receptorantagonister kan overvejes.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Genvoya
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatran	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Samtidig administration af Genvoya kan føre til øgede plasmakoncentrationer af dabigatran med lignende virkninger som ved andre kraftige hæmmere af P-gp.</p>	Samtidig administration af Genvoya og dabigatran er kontraindiceret.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Samtidig administration af Genvoya kan føre til øgede plasmakoncentrationer af DOAK-præparatet, hvilket kan føre til en øget blødningsrisiko.</p>	Samtidig administration af apixaban, rivaroxaban eller edoxaban og Genvoya anbefales ikke.
Warfarin	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Koncentrationer af warfarin kan påvirkes ved samtidig administration af Genvoya.</p>	Det anbefales at overvåge den internationale normaliserede ratio (INR) ved samtidig administration af Genvoya. INR bør stadig overvåges i løbet af de første uger efter behandlingen med Genvoya stoppes.
TROMBOCYTHÆMMENDE MIDLER		
Clopidogrel	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Samtidig administration af clopidogrel og cobicistat forventes at reducere plasmakoncentrationen af clopidogrels aktive metabolit, hvilket kan reducere clopidogrels trombocythæmmende virkning.</p>	Samtidig administration af clopidogrel og Genvoya anbefales ikke.
Prasugrel	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Genvoya forventes ikke at have klinisk relevant indvirkning på plasmakoncentrationen af prasugrels aktive metabolit.</p>	Dosisjustering af prasugrel er ikke nødvendig.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Genvoya
INHALERET BETA-AGONIST		
Salmeterol	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Samtidig administration af Genvoya kan føre til øgede plasmakoncentrationer af salmeterol, hvilket er forbundet med risikoen for alvorlige eller livstruende bivirkninger.</p>	Samtidig administration af salmeterol og Genvoya anbefales ikke.
HMG CO-A-REDUKTASEHÆMMERE		
Rosuvastatin (10 mg enkeltdosis)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Cobicistat (150 mg én gang daglig)	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 89 %</p>	Koncentrationerne af rosuvastatin øges forbigående ved samtidig administration af elvitegravir og cobicistat. Dosismodifikationer er ikke nødvendige ved samtidig administration af rosuvastatin og Genvoya.
Atorvastatin (10 mg enkeltdosis)/Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Cobicistat (150 mg én gang daglig)/Emtricitabin (200 mg én gang daglig)/Tenofovir alafenamid (10 mg én gang daglig)	<p>Atorvastatin: AUC: ↑160 % C_{min}: N/A C_{max}: ↑132 %</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Koncentrationerne af atorvastatin øges ved samtidig administration af elvitegravir og cobicistat. Start med den lavest mulige dosis atorvastatin under nøje monitorering ved samtidig administration af Genvoya.
Pitavastatin	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Koncentrationer af pitavastatin kan øges ved administration af elvitegravir og cobicistat.</p>	Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af Genvoya og pitavastatin.
Pravastatin Fluvastatin	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Koncentrationer af disse HMG Co-A-reduktasehæmmere forventes at øges forbigående ved administration af elvitegravir og cobicistat.</p>	Dosismodifikationer er ikke nødvendige ved samtidig administration af Genvoya.
Lovastatin Simvastatin	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.	Samtidig administration af Genvoya og lovastatin og simvastatin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Genvoya
STOFFER, DER FREMMER LIPIDMODIFICERING		
Lomitapid	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Lomitapid er meget afhængig af CYP3A-metabolismen og samtidig administration af Genvoya kan føre til øgede koncentrationer af lomitapid og risiko for markant forøgede transaminaser.</p>	Samtidig administration med lomitapid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 (PDE-5)-HÆMMERE		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>PDE-5-hæmmere metaboliseres primært af CYP3A. Samtidig administration med Genvoya kan føre til øgede plasmakoncentrationer af sildenafil og tadalafil, hvilket kan føre til bivirkninger associeret med PDE-5-hæmmeren.</p>	<p>Samtidig administration af Genvoya og sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension er kontraindiceret.</p> <p>Der bør udvises forsigtighed, og en dosisreduktion bør overvejes ved samtidig administration af Genvoya og tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension.</p> <p>Til behandling af erektionsproblemer anbefales det, at en enkeltdosis af sildenafil på ikke over 25 mg hver 48. time, vardenafil på ikke over 2,5 mg hver 72. time eller tadalafil på ikke over 10 mg hver 72. time administreres sammen med Genvoya.</p>
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg enkeltdosis)/ Elvitegravir (150 mg én gang daglig)/Cobicistat (150 mg én gang daglig)/Emtricitabin (200 mg én gang daglig)/Tenofovirafenamid (10 mg én gang daglig) ⁵	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sertralin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Koncentrationer af sertralin er ikke påvirket ved samtidig administration med Genvoya. Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration.
Tricykliske antidepressiva (TCA'er) Trazodon Selektive serotoninoptagshæmmere (SSRI'er, <i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>) Escitalopram	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Koncentrationer af antidepressiva kan øges ved samtidig administration af cobicistat.</p>	Der anbefales en forsigtig dosistitrering af det antidepressive lægemiddel og overvågning for det antidepressive respons.

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Genvoya
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter. Koncentrationer af disse immunsupprimerende midler kan øges ved administration af cobicistat.	Der anbefales terapeutisk overvågning ved samtidig administration af Genvoya.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter. Triazolam metaboliseres primært af CYP3A. Samtidig administration af Genvoya kan føre til øgede plasmakoncentrationer af dette lægemiddel, hvilket er forbundet med risikoen for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger. Koncentrationer af andre benzodiazepiner, herunder diazepam, kan øges ved administration med Genvoya. Baseret på eliminationsveje ikke medieret af CYP for lorazepam forventes der ingen virkning på plasmakoncentrationer ved samtidig administration af Genvoya.	Samtidig administration af Genvoya og triazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Med andre sedativa/hypnotika kan en dosisreduktion være nødvendig, og det anbefales at overvåge koncentrationen.
Oralt administreret midazolam (2,5 mg enkeltdosis)/Tenofovirafenamid (25 mg én gang daglig) Intravenøst administreret midazolam (1 mg enkeltdosis)/Tenofovirafenamid (25 mg én gang daglig)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Midazolam metaboliseres primært af CYP3A. Da cobicistat er til stede kan samtidig administration af Genvoya føre til øgede plasmakoncentrationer af dette lægemiddel, hvilket er forbundet med risikoen for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger.	Samtidig administration af Genvoya og oralt administreret midazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Lægemiddel iht. terapeutisk område	Virkning på lægemiddelkoncentrationer. Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Anbefaling vedr. samtidig administration af Genvoya
MIDLER MOD PODAGRA		
Colchicin	<p>Interaktion er ikke undersøgt med nogen af Genvoyas komponenter.</p> <p>Samtidig administration af Genvoya kan føre til øgede plasmakoncentrationer af dette lægemiddel.</p>	Dosisreduktioner af colchicin kan være nødvendigt. Genvoya bør ikke administreres sammen med colchicin til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

N/A = ikke relevant

DOAK = direkte oral antikoagulant

- 1 Når data er tilgængelige fra lægemiddelinteraktionsstudier.
- 2 Disse studier blev udført med ritonavir-boostet elvitegravir.
- 3 Disse er lægemidler i samme klasse, hvor lignende interaktioner kunne forudsiges.
- 4 Dette studie blev udført med elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisporoxilfumarat.
- 5 Dette studie blev udført med Genvoya.
- 6 Dette studie blev udført med emtricitabin/tenofovirafenamid.
- 7 Dette studie blev udført med yderligere 100 mg voxilaprevir for at opnå de voxilaprevir-eksponeringer, der forventes hos HCV-inficerede patienter.

Studier, udført med andre lægemidler

Baseret på lægemiddelinteraktionsstudier udført med Genvoya eller Genvoya-komponenterne, er der ikke blevet observeret og der forventes heller ikke nogen klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner mellem Genvoya-komponenterne og de følgende lægemidler: entecavir, famciclovir, ribavirin, famotidin og omeprazol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Anvendelsen af Genvoya bør ledsages af anvendelse af sikker kontraception (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier af Genvoya eller Genvoya-komponenter hos gravide kvinder. Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af Genvoya til gravide kvinder. Data fra et stort antal gravide kvinder (mere end 1.000 eksponerede forsøgspersoner) indikerer imidlertid ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med emtricitabin.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger af elvitegravir, cobicistat eller emtricitabin, administreret separat, hvad angår fertilitetsparametre, graviditet, føtal udvikling, fødsel og postnatal udvikling. Studier af tenofovirafenamid fra dyr har ikke vist evidens for skadelige virkninger af tenofovirafenamid på fertilitetsparametre, graviditet eller føtal udvikling (se pkt. 5.3).

Det er påvist, at behandling med cobicistat og elvitegravir i andet og tredje trimester af graviditeten medfører lavere eksponering for elvitegravir (se pkt. 5.2). Cobicistatniveauer falder og giver måske ikke tilstrækkeligt boost. Den væsentlige nedsættelse i eksponering for elvitegravir kan medføre virologisk svigt og en øget risiko for overførsel af hiv-infektion fra mor til barn. Derfor bør behandling med Genvoya ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, der bliver gravide under behandling med Genvoya, skal skiftes til et andet regime (se pkt. 4.4).

Amning

Det er ukendt, om elvitegravir, cobicistat eller tenofovirafenamid udskilles i human mælk. Emtricitabin udskilles i human mælk. Det er blevet vist i dyrestudier, at elvitegravir, cobicistat og tenofovir udskilles i mælk.

Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af elvitegravir, cobicistat, emtricitabin og tenofovir på det ammede barn. Genvoya bør derfor ikke anvendes under amning.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om fertilitet fra anvendelsen af Genvoya til mennesker. I dyrestudier var der ingen virkning af elvitegravir, cobicistat, emtricitabin og tenofovirafenamid på parrings- eller fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Genvoya påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør informeres om, at svimmelhed er blevet indberettet under behandling med Genvoya.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Vurderingen af bivirkninger er baseret på sikkerhedsdata fra alle fase 2- og 3-studier med Genvoya samt på erfaringer efter markedsføring. De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske studier til og med 144 uger var kvalme (11 %), diarré (7 %) og hovedpine (6 %).

Bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne i tabel 2 er opstillet pr. systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Tabel 2: Bivirkninger i tabelform

Hyppighed	Bivirkning
<i>Blod og lymfesystem</i>	
Ikke almindelig:	anæmi ¹
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	
Almindelig:	unormale drømme
Ikke almindelig:	selvmordstanker og selvmordsforsøg (hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen), depression ²
<i>Nervesystemet</i>	
Almindelig:	hovedpine, svimmelhed
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Meget almindelig:	kvalme
Almindelig:	diarré, opkastning, abdominalsmerter, flatulens
Ikke almindelig:	dyspepsi
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Almindelig:	udslæt
Ikke almindelig:	angioødem ^{3,4} , pruritus, urticaria ⁴

Hyppighed	Bivirkning
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Almindelig:	træthed
1 Denne bivirkning blev ikke observeret i kliniske fase 3-studier for Genvoya, men blev identificeret i kliniske studier eller fra erfaring efter markedsføring for emtricitabin ved anvendelse sammen med andre antiretrovirale midler. 2 Denne bivirkning blev ikke observeret i kliniske fase 3-studier for Genvoya, men blev identificeret i kliniske studier for elvitegravir ved anvendelse sammen med andre antiretrovirale midler. 3 Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring for lægemidler indeholdende emtricitabin. 4 Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågning efter markedsføring for lægemidler indeholdende tenofoviralfenamid.	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner.

Autoimmunsygdomme (som Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret. Den rapporterede tidsperiode før sådanne opstår, er imidlertid variabel, og kan opstå mange måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

Ændringer i serumkreatinin

Cobicistat øger serumkreatinin på grund af hæmning af den tubulære sekretion af kreatinin, uden at den renale glomerulære funktion påvirkes. I kliniske studier af Genvoya forekom stigningen i serumkreatinin ved uge 2 af behandlingen, og den forblev stabil til og med uge 144. Hos behandlingsnaive patienter blev der observeret en gennemsnitlig ændring fra *baseline* på $0,04 \pm 0,12$ mg/dl ($3,5 \pm 10,6$ µmol/l) efter 144 ugers behandling. Den gennemsnitlige stigning fra *baseline* i Genvoya-gruppen var mindre end i elvitegravir-gruppen 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofoviridisoproxil (som fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) ved uge 144 (forskelle -0,04; $p < 0,001$).

Ændringer i laboratorieprøver for lipider

I studier med behandlingsnaive patienter blev der observeret stigninger fra *baseline* i begge behandlingsgrupper for de fastende lipidparametre total kolesterol, direkte lavdensitets-lipoprotein (LDL)- og højdensitets-lipoprotein (HDL)-kolesterol og triglycerider ved uge 144. Den mediane stigning fra *baseline* for disse parametre var større i Genvoya-gruppen sammenlignet med E/C/F/TDF-gruppen ved uge 144 ($p < 0,001$ for forskellen mellem behandlingsgrupperne for fastende total kolesterol, direkte LDL- og HDL-kolesterol samt triglycerider). Den mediane (Q1, Q3) ændring fra *baseline* i forholdet mellem total kolesterol og HDL-kolesterol ved uge 144 var 0,2 (-0,3; 0,7) i Genvoya-gruppen og 0,1 (-0,4; 0,6) i E/C/F/TDF-gruppen ($p = 0,006$ for forskellen mellem behandlingsgrupperne).

Pædiatrisk population

Sikkerheden af Genvoya blev evalueret til og med 48 uger hos hiv 1-inficerede, unge patienter i alderen 12 til < 18 år, der vejede ≥ 35 kg ($n = 100$), hos børn i alderen 7 til < 12 år, der vejede > 25 kg ($n = 52$) og hos børn i alderen 3 til 9 år, der vejede ≥ 14 til < 25 kg ($n = 27$). Sikkerhedsprofilen hos pædiatriske patienter, der fik behandling med Genvoya, lignede den for voksne. Efter 48 ugers behandling med Genvoya er der blevet rapporteret reduktioner i BMD i spina og TBLH ≥ 4 % hos 2,1 % (1/47) og 0,0 % af unge, hos 12,2 % (6/49) og 3,9 % (2/51) af børn i alderen 7 til < 12 år, som

vejer mindst 25 kg og hos 3,7 % (1/27) og 0,0 af børn i alderen mindst 3 år, som vejer henholdsvis mindst 14 kg til < 25 kg.

Andre særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Sikkerheden af Genvoya hos 248 hiv 1-inficerede patienter, der enten var behandlingsnaive (n = 6) eller virologisk suppresserede (n = 242) med let til moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed via Cockcroft-Gault-metoden [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min) blev evalueret til og med 144 uger i et ublindt klinisk studie (GS-US-292-0112). Sikkerhedsprofilen for Genvoya hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion lignede den for patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 5.1).

Sikkerheden af Genvoya hos 55 virologisk suppresserede hiv 1-inficerede patienter med nyresygdom i slutstadium (eGFR_{CG} < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse blev evalueret til og med 48 uger i et ublindt klinisk studie med én behandlingsarm (GS-US-292-1825). Der identificeredes ingen nye sikkerhedsproblemer hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse, som fik Genvoya (se pkt. 5.2).

Patienter, co-inficeret med hiv og HBV

Sikkerheden af Genvoya blev evalueret hos 72 patienter co-inficeret med hiv/HBV, som fik behandling mod hiv i et ublindt klinisk studie (GS-US-292-1249), til og med uge 48, hvor patienterne skiftede fra et andet antiretroviralt regime (som inkluderede tenofovirdisoproxil hos 69 ud af 72 patienter) til Genvoya. Baseret på disse begrænsede data lignede sikkerhedsprofilen for Genvoya hos patienter co-inficeret med hiv/HBV den for patienter med hiv 1-monoinfektion.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8). Behandling af overdosering med Genvoya består af generel støttebehandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status.

Da elvitegravir og cobicistat i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at de i signifikant grad vil fjernes ved hæmodialyse eller peritonealdialyse. Emtricitabin kan fjernes ved hæmodialyse, der fjerner ca. 30 % af emtricitabinosis i løbet af en 3 timers dialyseperiode, der starter inden for 1,5 timer efter emtricitabinosering. Tenofovir fjernes effektivt ved hæmodialyse med en ekstraktionskoefficient på ca. 54 %. Det vides ikke, om emtricitabin eller tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kode: J05AR18.

Virkningsmekanisme

Elvitegravir er en hiv 1-integrase strand transfer-hæmmer (INSTI). Integrase er et hiv 1-kodet enzym, der er nødvendigt for viral replikation. Hæmning af integrase forhindrer integration af hiv 1

deoxyribonukleinsyre (-dna) i det humane dna og blokerer dannelsen af hiv 1-provirus og propagation af den virale infektion.

Cobicistat er en selektiv, mekanismebaseret hæmmer af cytokrom P450 (CYP)-enzymet fra CYP3A-undergruppen. Hæmning af CYP3A-medieret metabolisme af cobicistat øger den systemiske eksponering over for CYP3A-substrater, såsom elvitegravir, hvor biotilgængeligheden er begrænset og halveringstiden er forkortet af den CYP3A-afhængige metabolisme.

Emtricitabin er en nukleosid-revers transkriptasehæmmer (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) og nukleosidanalogue af 2'-deoxycytidin. Emtricitabin fosforyleres af celleenszymer til at danne emtricitabintriphosphat. Emtricitabintriphosphat hæmmer hiv-replikation via indbygning i viralt dna af hiv-revers transkriptase (RT), hvilket resulterer i dna-kædeblokering. Emtricitabin har aktivitet mod hiv 1-, hiv 2- og HBV.

Tenofoviralfenamid er en nukleotid-revers transkriptasehæmmer (NtRTI, *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*) og et phosphonamidat-prodrug for tenofovir (2'-deoxyadenosinmonophosphat-analog). Tenofoviralfenamid er permeabelt i cellerne, og som følge af en øget plasmastabilitet og intracellulær aktivering via hydrolyse af cathepsin A er tenofoviralfenamid mere effektivt end tenofovirdisoproxil til at koncentrere tenofovir i perifere mononukleære blodceller (PBMC'er, *peripheral blood mononuclear cells*) (herunder lymfocytter og andre hiv-målceller) og makrofager. Intracellulært tenofovir fosforyleres dernæst til den farmakologisk aktive metabolit tenofovirdiphosphat. Tenofovirdiphosphat hæmmer hiv-replikation via indbygning i viralt dna af hiv-RT, hvilket resulterer i dna-kædeblokering. Tenofovir har aktivitet mod hiv 1-, hiv 2- og HBV-virus.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Elvitegravir, emtricitabin og tenofoviralfenamid viste synergistisk antiviral aktivitet i cellekultur. Antiviral synergi blev opretholdt for elvitegravir, emtricitabin og tenofoviralfenamid, når det blev testet, mens cobicistat var til stede.

Den antivirale aktivitet af elvitegravir mod isolater af hiv 1 fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide celler, monocyt-/makrofag-celler og perifere lymfocytter i blodet. De 50 % effektive koncentrationer (EC₅₀) var i intervallet fra 0,02 til 1,7 nM. Elvitegravir viste antiviral aktivitet i cellekultur mod hiv 1-kladerne A, B, C, D, E, F, G og O (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 0,1 til 1,3 nM) og aktivitet mod hiv 2 (EC₅₀ af 0,53 nM).

Cobicistat har ingen målelig antiviral aktivitet mod hiv 1, og antagoniserer ikke de antivirale virkninger af elvitegravir, emtricitabin og tenofovir.

Den antivirale aktivitet af emtricitabin mod isolater af hiv 1 fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, MAGI-CCR5-cellelinjen og PBMC'er. EC₅₀-værdierne for emtricitabin var i intervallet fra 0,0013 til 0,64 µM. Emtricitabin viste antiviral aktivitet i cellekultur mod hiv 1-kladerne A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 0,007 til 0,075 µM) og viste stammespecifik aktivitet mod hiv 2 (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 0,007 til 1,5 µM).

Den antivirale aktivitet af tenofoviralfenamid mod isolater af hiv 1 undertype B fra laboratoriet og klinikken blev vurderet i lymfoblastoide cellelinjer, PBMC'er, primære monocyt-/makrofage celler og CD4+ T-lymfocytter. EC₅₀-værdierne for tenofoviralfenamid var i intervallet fra 2,0 til 14,7 nM. Tenofoviralfenamid viste antiviral aktivitet i cellekultur mod alle hiv 1-grupperne (M, N og O), herunder undertype A, B, C, D, E, F og G (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 0,10 til 12,0 nM) og viste stammespecifik aktivitet mod hiv 2 (EC₅₀-værdier var i intervallet fra 0,91 til 2,63 nM).

Resistens

In vitro

Nedsat følsomhed for elvitegravir er hyppigst forbundet med de primære integrasemutationer T66I, E92Q og Q148R. Yderligere integrasemutationer, som blev observeret ved cellekulturselektion, omfattede H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q og R263K. Hiv 1 med de raltegravir-udvalgte substitutioner T66A/K, Q148H/K og N155H viste krydsresistens over for elvitegravir.

In vitro-resistens over for cobicistat kan ikke påvises da cobicistat har ingen antivirale aktivitet.

Nedsat følsomhed for emtricitabin er forbundet med M184V/I-mutationer i hiv 1 RT.

Isolater af hiv 1 med nedsat følsomhed for tenofovirafenamid udtrykker en K65R-mutation i hiv 1 RT. Desuden blev der forbigående observeret en K70E-mutation i hiv 1 RT. Isolater af hiv 1 med K65R-mutation har en lav grad af nedsat følsomhed for abacavir, emtricitabin, tenofovir og lamivudin.

Hos behandlingsnaive patienter

I en samlet analyse blev der foretaget genotypebestemmelse af plasma hiv 1-isolater af antiretroviral-naive patienter, der fik Genvoya i fase 3-studierne GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 med hiv 1- $\text{ma} \geq 400$ kopier/ml ved bekræftet virologisk svigt, uge 144 eller på tidspunktet for tidlig seponering af studiemedicinen. Op til uge 144 blev der observeret udvikling af en eller flere primære elvitegravir-, emtricitabin- eller tenofovirafenamid-resistensassocierede mutationer i isolater af hiv 1 fra 12 ud af 22 patienter med evaluerbare genotypedata fra parrede isolater ved *baseline* og efter behandlingssvigt med Genvoya (12 ud af 866 patienter [1,4 %]), sammenlignet med 12 ud af 20 isolater efter behandlingssvigt fra patienter med evaluerbare genotypedata i E/C/F/TDF- behandlingsgruppen (12 ud af 867 patienter [1,4 %]). Ud af isolater af hiv 1 fra 12 patienter med resistensudvikling i Genvoya-gruppen var de mutationer, der opstod, M184V/I (n = 11) og K65R/N (n = 2) i RT og T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) og N155H (n = 2) i integrase. I hiv 1-isolaterne fra 12 patienter med resistensudvikling i E/C/F/TDF-gruppen var de mutationer, der opstod, M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) og L210W (n = 1) i RT og E92Q/V (n = 4) og Q148R (n = 2) og N155H/S (n = 3) i integrase. De fleste hiv 1-isolater fra patienter i begge behandlingsgrupper, der udviklede resistensmutationer over for elvitegravir, udviklede også resistensmutationer over for både emtricitabin og elvitegravir.

I fænotypeanalyser af patienter i den sidste resistensanalysepopulation havde 7 ud af 22 patienter (32 %) isolater af hiv 1 med nedsat følsomhed for elvitegravir i Genvoya-gruppen sammenlignet med isolater af hiv 1 fra 7 ud af 20 patienter (35 %) i E/C/F/TDF-gruppen, isolater af hiv 1 fra 8 patienter (36 %) havde nedsat følsomhed for emtricitabin i Genvoya-gruppen sammenlignet med isolater af hiv 1 fra 7 patienter (35 %) i E/C/F/TDF-gruppen. En patient i Genvoya-gruppen (1 ud af 22 [4,5 %]) og 2 patienter i E/C/F/TDF-gruppen (2 ud af 20 [10 %]) havde nedsat følsomhed for tenofovir.

Hos virologisk supprimerede patienter

Tre patienter med nyopstået hiv 1-resistens over for Genvoya blev identificeret (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) op til uge 96 i et klinisk studie af virologisk supprimerede patienter, der skiftede fra et regime indeholdende emtricitabin/tenofovirdisoproxil og et tredje stof (GS-US-292-0109, n = 959).

Hos patienter med samtidig infektion med hiv og HBV

I et klinisk studie med hiv-inficerede, virologisk supprimerede patienter med samtidig infektion med kronisk hepatitis B, som fik Genvoya i 48 uger (GS-US-292-1249, n = 72), var 2 patienter kvalificerede til resistensanalyse. Hos disse 2 patienter blev ingen aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for nogen af komponenterne i Genvoya identificeret i hiv-1 eller HBV.

Krydsresistens hos hiv 1-inficerede, behandlingsnaive eller virologisk supprimerede patienter

Elvitegravir-resistente vira viser forskellige grader af krydsresistens over for INSTI raltegravir, afhængigt af typen og antallet af mutationer. Vira, der udtrykker T66I/A-mutationer, bevarer

følsomhed for raltegravir, mens de fleste andre mønstre viste en nedsat følsomhed for raltegravir. Vira, der udtrykker elvitegravir- eller raltegravir-resistensmutationer, bevarer følsomhed for dolutegravir.

Emtricitabin-resistente vira med M184V/I-substitution var krydsresistente over for lamivudin, men havde bevaret følsomhed for didanosin, stavudin, tenofovir og zidovudin.

K65R- og K70E-mutationer resulterer i nedsat følsomhed for abacavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin og tenofovir, men de bevarer følsomhed for zidovudin.

Kliniske data

Hiv 1-inficerede, behandlingsnaive patienter

I studie GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 blev patienterne randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten Genvoya (n = 866) én gang daglig eller elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofovirdisoproxil (som fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) én gang daglig. Gennemsnitsalderen var 36 år (interval 18-76), 85 % var mænd, 57 % var hvide, 25 % var sorte, og 10 % var asiater. 19 % procent af patienterne blev identificeret som af spansk/latinsk herkomst. Den gennemsnitlige plasma hiv 1-rna ved *baseline* var 4,5 log₁₀ kopier/ml (interval 1,3-7,0), og 23 % havde *viral load* ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml. Det gennemsnitlige CD4+ celletal ved *baseline* var 427 celler/mm³ (interval 0-1.360), og 13 % havde et CD4+ celletal på < 200 celler/mm³.

Genvoya udviste statistisk superioritet ved at opnå hiv 1-rna < 50 kopier/ml, sammenlignet med E/C/F/TDF ved uge 144. Forskellen i procent var 4,2 % (95 % CI: 0,6 % til 7,8 %). Samlede behandlingsresultater efter 48 og 144 uger vises i tabel 3.

Tabel 3: Samlede virologiske resultater i studie GS-US-292-0104 og GS-US-292-0111 ved uge 48 og 144^{a,b}

	Uge 48		Uge 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Hiv 1-rna < 50 kopier/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Behandlingsforskel	2,0 % (95 % CI: -0,7 % til 4,7 %)		4,2 % (95 % CI: 0,6 % til 7,8 %)	
Hiv 1-rna ≥ 50 kopier/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Ingen virologiske data ved uge 48- eller 144-vinduet	4 %	6 %	11 %	16 %
Seponerede studiemedicin som følge af AE eller død ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Seponerede studiemedicin som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv 1-rna < 50 kopier/ml ^e	2 %	4 %	9 %	11 %
Manglende data i tidsvinduet, men får studiemedicin	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Andel (%) patienter med hiv 1-rna < 50 kopier/ml pr. undergruppe				
Alder				
< 50 år	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 år	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Køn				
Mand	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Kvinde	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Etnicitet				
Sort	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Ikke sort	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
<i>Viral load</i> ved <i>baseline</i>				
≤ 100.000 kopier/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100.000 kopier/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)

	Uge 48		Uge 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
CD4+ celletal ved <i>baseline</i> < 200 celler/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 celler/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
Hiv 1-rna < 20 kopier/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Behandlingsforskel	0,4 % (95 % CI: -3,0 % til 3,8 %)		5,4 % (95 % CI: 1,5 % til 9,2 %)	

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

- a Uge 48-vindue var fra dag 294 til 377 (inklusive), uge 144-vindue var fra dag 966 til 1049 (inklusive).
- b I begge studier blev patienterne stratificeret ved *baseline* hiv 1-rna (≤ 100.000 kopier/ml, > 100.000 kopier/ml til ≤ 400.000 kopier/ml eller > 400.000 kopier/ml) ved CD4+ celletal (< 50 celler/μl, 50-199 celler/μl eller ≥ 200 celler/μl), og ved region (USA eller uden for USA).
- c Omfattede patienter, som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48- eller 144-vinduet, patienter, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event* (AE), død eller manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en *viral load* på ≥ 50 kopier/ml.
- d Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en AE eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.
- e Omfatter patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en AE, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

Den gennemsnitlige stigning i CD4+-celletal fra *baseline* var 230 celler/mm³ hos patienter i Genvoya-gruppen og 211 celler/mm³ hos patienter i E/C/F/TDF-gruppen (p = 0,024) ved uge 48 og 326 celler/mm³ i Genvoya-gruppen og 305 celler/mm³ i E/C/F/TDF-gruppen (p = 0,06) ved uge 144.

Hiv 1-inficerede, virologisk supprimerede patienter

I studie GS-US-292-0109 blev virkningen og sikkerheden ved skift fra enten efavirenz (EFV)/emtricitabin (FTC)/tenofoviridisoproxil, FTC/tenofoviridisoproxil plus atazanavir (boosted med enten cobicistat eller ritonavir), eller E/C/F/TDF til Genvoya evalueret i et randomiseret, ublindt studie af virologisk supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) hiv 1-inficerede voksne (n = 1.436). Patienterne skal have haft stabil supprimering (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) i deres regime ved *baseline* i mindst 6 måneder og have hiv 1 uden resistensmutationer for nogen af Genvoya's komponenter, før de indgik i studiet. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til enten skift til Genvoya ved *baseline* (n = 959) eller til at forblive i deres *baseline* antiretrovirale behandlingsregime (n = 477). Patienterne havde en gennemsnitlig alder på 41 år (interval 21-77), 89 % var mænd, 67 % var hvide og 19 % var sorte. Gennemsnitlig CD4+ celletal ved *baseline* var 697 celler/mm³ (interval 79-1.951). Patienterne blev stratificeret ved tidligere behandlingsregime. Ved screening fik 42 % af patienterne FTC/tenofoviridisoproxil plus atazanavir (boosted enten ved cobicistat eller ritonavir), 32 % af patienterne fik E/C/F/TDF, og 26 % af patienterne fik EFV/FTC/tenofoviridisoproxil.

Et skift fra et tenofoviridisoproxil-baseret regime til Genvoya var bedre til at bevare hiv 1-rna < 50 kopier/ml, sammenlignet med at blive på regimet ved *baseline* (tabel 4).

Tabel 4: Virologiske resultater af studie GS-US-292-0109 ved uge 48^a og 96^b

	Uge 48		Uge 96	
	Genvoya (n = 959)	Regime ved <i>baseline</i> (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Regime ved <i>baseline</i> (n = 477)
Hiv 1-rna < 50 kopier/ml	97 %	93 %	93 %	89 %
Behandlingsforskel	4,1 % (95 % CI: 1,6 % til 6,7 %, p < 0,001 ^c)		3,7 % (95 % CI: 0,4 % til 7,0 %, p < 0,017 ^c)	
Hiv 1-rna ≥ 50 kopier/ml^d	1 %	1 %	2 %	2 %
Ingen virologiske data ved uge 48-/uge 96-vinduet	2 %	6 %	5 %	9 %
Seponerede studiemedicin som følge af AE eller død ^e	1 %	1 %	1 %	3 %
Seponerede studiemedicin som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv 1-rna < 50 kopier/ml ^f	1 %	4 %	3 %	6 %

	Uge 48		Uge 96	
	Genvoya (n = 959)	Regime ved <i>baseline</i> (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Regime ved <i>baseline</i> (n = 477)
Manglende data i tidsvinduet, men får studiemedicin	0 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Andel (%) patienter med hiv 1-rna < 50 kopier/ml pr. tidligere behandlingsregime				
EFV/FTC/tenofoviridisoproxil	96 %	90 %	90 %	86 %
FTC/tenofoviridisoproxil plus boosted atazanavir	97 %	92 %	92 %	88 %
E/C/F/TDF	98 %	97 %	96 %	93 %

EFV = efavirenz, FTC = emtricitabin, E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat

a Uge 48-vinduet var fra dag 294 til 377 (inklusive).

b Uge 96-vinduet var fra dag 630 til 713 (inklusive).

c P-værdi for superioritetstest, der sammenligner procenterne af virologisk succes, var fra CMH-testen stratificeret ved det tidligere behandlingsregime (EFV/FTC/tenofoviridisoproxil, FTC/tenofoviridisoproxil plus boosted atazanavir eller E/C/F/TDF).

d Omfattede patienter, som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48 eller uge 96-vinduet, patienter, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en *adverse event* (AE), død eller manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en *viral load* på ≥ 50 kopier/ml.

e Omfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en AE eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.

f Omfatter patienter, som afbrød behandlingen af andre årsager end en AE, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning osv.

Hiv 1-inficerede patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion

I studie GS-US-292-0112 blev virkning og sikkerhed af Genvoya evalueret i et ublindt klinisk studie af 242 hiv 1-inficerede patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min). Patienterne var virologisk suppresserede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) i mindst 6 måneder, før de skiftede til Genvoya. Gennemsnitsalderen var 58 år (interval 24-82) med 63 patienter (26 %), som var ≥ 65 år. 79 % var mænd, 63 % var hvide, 18 % var sorte og 14 % var asiater. 13 % procent af patienterne blev identificeret som af spansk/latinsk herkomst. Ved *baseline* havde 80 patienter (33 %) eGFR_{CG} < 50 ml/min, og 162 patienter havde eGFR_{CG} ≥ 50 ml/min. Ved *baseline* var median eGFR 56 ml/min. Det gennemsnitlige CD4⁺ celletal ved *baseline* var 664 celler/mm³ (interval 126-1.813).

Ved uge 144 havde 83,1 % (197/237 patienter) stadig hiv 1-rna < 50 kopier/ml, efter de var skiftet til Genvoya.

I studie GS-US-292-1825 blev virkning og sikkerhed af Genvoya evalueret i et ublindt klinisk studie med én behandlingsarm, hvor 55 hiv 1-inficerede voksne med nyresygdom i slutstadiet (eGFR_{CG} < 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse i mindst 6 måneder, inden de skiftede til Genvoya. Patienterne var virologisk suppresserede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) i mindst 6 måneder, før de skiftede til Genvoya.

Gennemsnitsalderen var 48 år (interval: 23-64). 76 % af patienterne var mænd, 82 % var sorte og 18 % var hvide. Femten procent af patienterne identificerede sig som af spansk/latinsk herkomst. Det gennemsnitlige CD4⁺ celletal ved *baseline* var 545 celler/mm³ (interval: 205-1473). Ved uge 48 havde 81,8 % (45/55 patienter) stadig hiv 1-rna < 50 kopier/ml, efter de var skiftet til Genvoya. Der var ingen klinisk signifikante ændringer i fastende laboratorieprøver for lipider hos patienter, som skiftede til Genvoya.

Patienter med samtidig infektion med hiv og HBV

Sikkerheden og virkningen af Genvoya blev evalueret i det ublindede studie GS-US-292-1249 hos voksne patienter med samtidig infektion med hiv-1 og kronisk hepatitis B. 69 ud af de 72 patienter havde tidligere fået tenofoviridisoproxil-baseret antiretroviral behandling. Ved starten af behandlingen med Genvoya havde 72 patienter været hiv-supprimerede (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i mindst 6 måneder med eller uden suppression af HBV DNA, og de havde kompenseret leverfunktion. Gennemsnitsalderen var 50 år (interval: 28-67), 92 % af patienterne var mænd, 69 % var hvide, 18 % var sorte, og 10 % var asiater. Det gennemsnitlige CD4⁺ celletal ved *baseline* var 636 celler/mm³

(interval: 263-1498). 86 procent af patienterne (62/72) var HBV-supprimerede (HBV DNA < 29 IE/ml), og 42 % (30/72) var HBeAg-positive ved *baseline*.

Ud af de patienter, som var HBeAg-positive ved *baseline*, opnåede 1/30 (3,3 %) serokonvertering til anti-HBe ved uge 48. Ud af de patienter, som var HBsAg-positive ved *baseline*, opnåede 3/70 (4,3 %) serokonvertering til anti-HBs ved uge 48.

Ved uge 48 havde 92 % af patienterne (66/72) stadig hiv-1 RNA < 50 kopier/ml efter skift til Genvoya. Den gennemsnitlige ændring i CD4+ celletal i forhold til *baseline* ved uge 48 var -2 celler/mm³. 92 procent (66/72 patienter) havde HBV DNA < 29 IE/ml ved brug af analyse, hvor manglende data = svigt ved uge 48. Ud af de 62 patienter, som var HBV-supprimerede ved *baseline*, forblev 59 supprimerede, og 3 havde manglende data. Ud af de 10 patienter, som ikke var supprimerede ved *baseline* (HBV DNA ≥ 29 IE/ml), blev 7 supprimerede, 2 forblev detekterbare, og 1 havde manglende data.

Der er begrænsede kliniske data vedrørende brugen af Genvoya hos patienter med samtidig infektion med hiv/HBV, som er behandlingsnaive.

Ændringer i målinger af knoglemineraltæthed

I studier af behandlingsnaive patienter var Genvoya forbundet med mindre reduktioner i knoglemineraltæthed (BMD [*bone mineral density*] sammenlignet med E/C/F/TDF, målt ved DXA-analyse af hofte (gennemsnitlig ændring: -0,8 % *versus* -3,4 %, $p < 0,001$) og lænderyggen (gennemsnitlig ændring: -0,9 % *versus* -3,0 %, $p < 0,001$) efter 144 ugers behandling.

Forbedringer i BMD blev bemærket 96 uger efter skift til Genvoya fra et tenofovirdisoproxil-baseret regime, sammenlignet med regimet, der bibeholder tenofovirdisoproxil.

Ændringer i målinger af nyrefunktionen

I studier af behandlingsnaive patienter var Genvoya forbundet med en mindre påvirkning af renale sikkerhedsparametre (målt efter 144 ugers behandling ved estimeret glomerulær filtrationshastighed via Cockcroft-Gault-metoden, og forhold mellem protein og kreatinin i urinen efter 96 ugers behandling ved forhold mellem albumin og kreatinin i urinen) sammenlignet med E/C/F/TDF (se også pkt. 4.4). Til og med 144 ugers behandling fik ingen forsøgsparticipanter seponeret Genvoya på grund af behandlingsrelaterede renale bivirkninger, sammenlignet med 12 forsøgsparticipanter, der fik seponeret E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

Patienter, som skiftede til Genvoya, opretholdt en forbedret renal sikkerhedsprofil efter 96 ugers behandling sammenlignet med dem, som forblev på et tenofovirdisoproxil-baseret regime.

Pædiatrisk population

Studie GS-US-292-0106

I studie GS-US-292-0106 blev virkningen, sikkerheden og farmakokinetikken af Genvoya evalueret i et ublindt studie af hiv 1-inficerede, behandlingsnaive unge i alderen 12 til < 18 år, der vejede ≥ 35 kg ($n = 50$) i kohorte 1, hos virologisk supprimerede børn i alderen 7 til < 12 år, der vejede > 25 kg ($n = 52$) i kohorte 2 samt hos virologisk supprimerede børn i alderen 3 til 9 år, der vejede ≥ 14 til < 25 kg ($n = 27$) i kohorte 3.

Patienterne i kohorte 1 havde en gennemsnitsalder på 15 år (interval: 12 til 17 år), 44 % var mænd, 12 % var asiater, og 88 % var sorte. Ved *baseline* var gennemsnitligt hiv 1-rna i plasma 4,6 log₁₀ kopier/ml, median CD4+ celletal var 456 celler/mm³ (interval: 95 til 1.110), og median CD4+ % var 23 % (interval: 7 til 45 %). I alt havde 22 % hiv 1-rna i plasma ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml.

Ved 48 uger var den virologiske responsrate på Genvoya hos behandlingsnaive hiv 1-inficerede unge sammenlignelig med responsrater i studier af behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne. Hos patienter i behandling med Genvoya opnåede 92 % (46/50) hiv 1-rna < 50 kopier/ml. Den gennemsnitlige

stigning fra *baseline* i CD4+ celletal ved uge 48 var 224 celler/mm³. Tre patienter havde virologisk svigt ved uge 48. Der blev ikke detekteret nogen virologisk resistens over for Genvoya.

Patienterne i kohorte 2 havde en gennemsnitsalder på 10 år (interval: 7 til 11), en gennemsnitlig *baseline*vægt på 32 kg (interval: 26 til 58), 42 % var mænd, 25 % asiater, 71 % sorte. Ved *baseline*, var median CD4+ celletal 926 celler/mm³ (interval: 336 til 1.611), og median C4+ % var 38 % (interval: 23 til 51 %).

Efter skift til Genvoya forblev 98 % (51/52) af patienter i kohorte 2 supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) ved 48 uger. Gennemsnitsændringen fra *baseline* i CD4+ celletal og procentdel ved 48 uger var henholdsvis -66 celler/mm³ og -0,6 %. En af de 52 patienter opfyldte kriterierne for inklusion i populationen for resistensanalyse til og med uge 48. Der var ikke påvist udvikling af resistens over for Genvoya til og med uge 48.

Patienterne i kohorte 3 havde en gennemsnitsalder på 6 år (interval: 3 til 9), en gennemsnitlig vægt ved *baseline* på 19 kg (interval: 15 til 24), 37 % var mænd, 11 % asiater, 89 % sorte. Ved *baseline* var median CD4+ celletal 1061 celler/mm³ (interval: 383 til 2.401), og median CD4+ % var 37 % (interval: 24 til 53 %).

Efter skift til Genvoya forblev 96 % (26/27) af patienterne i kohorte 3 supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) ved 48 uger. Gennemsnitsændringen fra *baseline* i CD4+ celletal og procentdel ved 48 uger var henholdsvis -179 celler/mm³ og 0,2 %. En patient havde virologisk svigt ved uge 48. Der var ikke påvist udvikling af resistens over for Genvoya til og med uge 48.

Studie GS-US-292-1515

I studie GS-US-292-1515 blev virkningen og sikkerheden af Genvoya evalueret i et ublindt studie af hiv 1-inficerede, virologisk supprimerede unge i alderen 12 til 18 år, der vejede ≥ 35 kg (n = 50).

Patienterne i studiet havde en medianalder på 15 år (interval: 12 til 17 år), 64 % var kvinder, og 98 % var sorte. Ved *baseline* var median CD4+ celletal 742 celler/mm³ (interval: 255 til 1246) og median CD4+ % var 34 % (interval: 21 til 53 %).

Efter skift til Genvoya forblev 90 % (45/50) af patienterne supprimerede (hiv 1-rna < 50 kopier/ml) ved 48 uger. Gennemsnitsændringen fra *baseline* i CD4+ celletal og procentdel ved 48 uger var henholdsvis -43 celler/mm³ og -0,1 %. Fem patienter havde virologisk svigt ved afslutningen af studiet. Der blev ikke detekteret nogen fænotypisk eller genotypisk resistens over for Genvoya.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration sammen med mad hos hiv 1-inficerede patienter blev maksimale plasmakoncentrationer observeret ca. 4 timer efter dosering for elvitegravir, 3 timer efter dosering for cobicistat, 3 timer efter dosering for emtricitabin og 1 time efter dosering for tenofovirafenamid. Steady-state gennemsnitlige værdier for hhv. C_{max}, AUC_{tau} og C_{trough} (gennemsnit ± SD) hos hiv 1-inficerede patienter var 1,7 ± 0,39 µg/ml, 23 ± 7,5 µg•t/ml og 0,45 ± 0,26 µg/ml for elvitegravir, hvilket giver en hæmningskvotient på ~ 10 (forholdet mellem C_{trough}: proteinbindingsjusteret IC₉₅ for vildtype hiv 1-virus). Tilsvarende steady-state gennemsnitlige værdier for hhv. C_{max}, AUC_{tau} og C_{trough} (gennemsnit ± SD) var 1,1 ± 0,40 µg/ml, 8,3 ± 3,8 µg•t/ml og 0,05 ± 0,13 µg/ml for cobicistat; 1,9 ± 0,5 µg/ml, 13 ± 4,5 µg•t/ml og 0,14 ± 0,25 µg/ml for emtricitabin. Steady-state gennemsnitlige værdier for C_{max} og AUC_{tau} for tenofovirafenamid var hhv. 0,16 ± 0,08 µg/ml og 0,21 ± 0,15 µg•t/ml for tenofovir.

For elvitegravir var C_{max} og AUC øget med hhv. 22 % og 36 % sammen med et let måltid og 56 % og 91 % sammen med et måltid med højt fedtindhold sammenlignet med fastende tilstand. Cobicistat-eksponeringer var ikke påvirket af et let måltid, og selvom der var en moderat reduktion på hhv. 24 % og 18 % i C_{max} og AUC sammen med et måltid med højt fedtindhold, blev der ikke observeret nogen

forskel i den farmakoforstærkende virkning på elvitegravir. Emtricitabin-eksponeringer blev ikke påvirket af et let måltid eller et måltid med højt fedtindhold. I forhold til fastende tilstand påvirkede administrationen af Genvoya sammen med et let måltid (~400 kcal, 20 % fedtindhold) eller et måltid med højt fedtindhold (~800 kcal, 50 % fedt) ikke den samlede eksponering for tenofoviralfenamid i en klinisk signifikant grad (ca. 15 % og 18 % højere AUC med hhv. et let måltid eller et måltid med højt fedtindhold kontra fastende).

Fordeling

Elvitegravir er 98-99 % bundet til humane plasmaproteiner, og bindingen er uafhængig af lægemiddelkoncentrationer i intervallet fra 1 ng/ml til 1,6 µg/ml. Forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i plasma og blodet var 1,37.

Cobicistat er 97-98 % bundet til humane plasmaproteiner og forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i plasma og blodet var 2.

Emtricitabins binding *in vitro* til humane plasmaproteiner var < 4 % og uafhængig af koncentrationsområdet på 0,02-200 µg/ml. Ved maksimale plasmakoncentrationer var forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i plasma og blodet ~ 1,0 og forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i sæd og plasma var ~ 4,0.

Tenofovirs binding *in vitro* til humane plasmaproteiner er < 0,7 % og uafhængig af koncentrationsområdet på 0,01-25 µg/ml. Tenofoviralfenamids binding *ex vivo* til humane plasmaproteiner i prøver indsamlet i løbet af kliniske studier var ca. 80 %.

Biotransformation

Elvitegravir gennemgår primært oxidativ metabolisme via CYP3A og glukuronideres i mindre grad via UGT1A1/3-enzymet. Efter oral administration af boosted [¹⁴C]-elvitegravir var elvitegravir det dominerende stof i plasma og udgjorde ~ 94 % af den cirkulerende radioaktivitet. Metabolitter fra aromatisk og alifatisk hydroxylering og glukuronidation er kun til stede i meget lave niveauer, og udviser betragteligt lavere antiviral aktivitet mod hiv 1 og bidrager ikke til den samlede antivirale aktivitet af elvitegravir.

Cobicistat metaboliseres via CYP3A (primært)- og/eller CYP2D6 (i mindre grad)-medieret oxidation og gennemgår ikke glukuronidation. Efter oral administration af [¹⁴C]-cobicistat var 99 % af den cirkulerende radioaktivitet i plasma fra uændret cobicistat.

In vitro-studier indikerer, at emtricitabin ikke er en hæmmer af humane CYP-enzymet. Efter administration af [¹⁴C]-emtricitabin blev hele emtricitabinosis genfundet i urin (~ 86 %) og i fæces (~ 14 %). Tretten procent af dosis blev genfundet i urinen som tre putative metabolitter. Emtricitabins biotransformation omfatter oxidation af thiolandelen til at danne 3'-sulfoxid-diastereomere (~ 9 % af dosen) og forbindelse med glucuronsyre til at danne 2'-O-glucuronid (~ 4 % af dosen). Ingen andre metabolitter kunne identificeres.

Metabolisme er en større eliminationsvej for tenofoviralfenamid hos mennesker. Således metaboliseres > 80 % af en oral dosis. *In vitro*-studier har vist, at tenofoviralfenamid metaboliseres til tenofovir (primær metabolit) af cathepsin A i PBMC'er (herunder lymfocytter og andre hiv-målceller) og makrofager og af carboxylesterase-1 i hepatocytter. *In vivo* hydrolyseres tenofoviralfenamid i cellerne til at danne tenofovir (primær metabolit), som fosforyleres til den aktive metabolit tenofovirdiphosphat. I kliniske studier af mennesker resulterede en 10 mg oral dosis af tenofoviralfenamid i Genvoya i tenofovirdiphosphatkonzentrationer > 4 gange højere i PBMC'er og > 90 % lavere koncentrationer af tenofovir i plasma sammenlignet med en 245 mg oral dosis af tenofovirdisoproxil (som fumarat) i E/C/F/TDF.

In vitro metaboliseres tenofoviralfenamid ikke af CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6. Tenofoviralfenamid metaboliseres kun minimalt af CYP3A4. Ved samtidig administration

af et teststof, den moderate CYP3A-inducer efavirenz, var eksponeringen af tenofoviralfenamid ikke påvirket signifikant. Efter administration af tenofoviralfenamid viste plasma [^{14}C]-radioaktivitet en tidsafhængig profil med tenofoviralfenamid som det hyppigste stof i de første par timer og urinsyre i den resterende periode.

Elimination

Efter oral administration af [^{14}C]-elvitegravir/ritonavir blev 94,8 % af dosis genfundet i fæces i overensstemmelse med den hepatobiliære udskillelse af elvitegravir. 6,7 % af den administrerede dosis blev genfundet i urinen. Den mediane terminale halveringstid i plasma for elvitegravir efter administration af E/C/F/TDF er ca. 12,9 timer.

Efter oral administration af [^{14}C]-cobicistat blev hhv. 86 % og 8,2 % af dosis genfundet i fæces og urin. Den mediane terminale halveringstid i plasma for cobicistat efter administration af E/C/F/TDF er ca. 3,5 timer, og de forbundne cobicistat-eksponeringer giver en C_{trough} for elvitegravir, der er ca. 10 gange over IC_{95} justeret for proteinbinding for vildtype hiv 1-virus.

Emtricitabin udskilles primært gennem nyrerne med komplet genfindning af dosis opnået i urin (ca. 86 %) og fæces (ca. 14 %). 13 % af emtricitabindosen blev genfundet i urinen som tre metabolitter. Emtricitabins systemiske clearance var i gennemsnit 307 ml/min. Efter oral administration er emtricitabins eliminationshalveringstid ca. 10 timer.

Den renale udskillelse af intakt tenofoviralfenamid er en mindre metaboliseringsvej med < 1 % af dosen elimineret i urinen. Tenofoviralfenamid elimineres primært efter metabolisme til tenofovir. Tenofoviralfenamid og tenofovir har en median halveringstid i plasma på hhv. 0,51 og 32,37 timer. Tenofovir elimineres fra kroppen af nyrerne, både ved glomerulusfiltration og aktiv tubulær sekretion.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Alder, køn og etnicitet

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle på grund af køn eller etnicitet for cobicistat-boosted elvitegravir, cobicistat, emtricitabin eller tenofoviralfenamid.

Eksponeringer for elvitegravir, cobicistat, emtricitabin, tenofovir og tenofoviralfenamid, der blev opnået hos 24 unge patienter i alderen 12 til < 18 år, som fik Genvoya i studie GS-US-292-0106, var sammenlignelig med eksponeringer opnået hos behandlingsnaive voksne efter administration af Genvoya (tabel 5).

Tabel 5: Farmakokinetik for elvitegravir, cobicistat, emtricitabin, tenofovir og tenofoviralfenamid hos antiretroviral-naive unge og voksne

	Unge i alderen 12 til < 18 år, ≥ 35 kg					Voksne				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	EVG ^c	COBI ^c	FTC ^c	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•t/ml)	23.840,1 (25,5)	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 = cobicistat, FTC = emtricitabin, TAF = tenofoviralfenamidfumarat, TFV = tenofovir

N/A = ikke relevant

Data vises som gennemsnit (% CV).

a n = 24 unge

b n = 23 unge

c AUC_{last}

d n = 15 unge

e n = 19 voksne

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

Gennemsnitseksposeringer for elvitegravir, cobicistat, emtricitabin, tenofovir og tenofoviralfenamid, der blev opnået hos børn i alderen 8 til < 12 år (> 25 kg; n = 23), som fik Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg i studie GS-US-292-0106, var højere (20 til 80 %) end gennemsnitseksposeringer hos voksne (Tabel 6).

Tabel 6: Farmakokinetik for elvitegravir, cobicistat, emtricitabin, tenofovir og tenofoviralfenamid hos virologisk suppresserede børn (i alderen 8 til < 12 år, > 25 kg) og voksne

	Børn i alderen 8 til < 12 år, > 25 kg					Voksne				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^a	TFV ^a	EVG ^c	COBI ^c	FTC ^c	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•t/ml)	33.813,9 (57,8) ^b	15.890,7 (51,7) ^c	20.629,2 (18,9) ^b	332,9 ^d (44,8)	440,2 (20,9)	22.797,0 (34,7)	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 = cobicistat; FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamidfumarat; TFV = tenofovir

N/A = ikke relevant

Data vises som gennemsnit (% CV).

a n = 23 børn;

b n = 22 børn

c n = 20 børn

d AUC_{last}

e n = 19 voksne

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

Gennemsnitseksposeringer for elvitegravir, cobicistat, emtricitabin, tenofovir og tenofoviralfenamid, der blev opnået hos børn i alderen ≥ 2 år (≥ 14 til < 25 kg; n = 27), som fik Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg i studie GS-US-292-0106, var generelt højere (mindre end 2 gange) end gennemsnitseksposeringer hos voksne, som fik Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (tabel 7).

Tabel 7: Farmakokinetik for elvitegravir, cobicistat, emtricitabin, tenofovir og tenofoviralfenamid hos virologisk suppresserede børn (i alderen ≥ 2 år, ≥ 14 til < 25 kg) og voksne

	Børn i alderen ≥ 2 år, ≥ 14 til < 25 kg	Voksne
	Genvoya	Genvoya

	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^a	TFV ^a	EVG ^g	COBI ^g	FTC ^g	TAF ^h	TFV ^h
AUC _{tau} (ng•t/ml)	33.245,6 (46,6) ^b	14.485,2 (49,5) ^d	19.468,1 (28,9)	327,8 ^f (59,5)	334,9 (22,9)	22.797,0 (34,7)	9.459,1 (33,9)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	3.297,2 (52,2)	1.525,5 (51,7)	3.007,4 (37,8)	286,6 (72,2)	19,6 (24,1)	2.113,1 (33,7)	1.450,3 (28,4)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	277,5 (80,5) ^c	23,0 (100,2) ^e	82,5 (32,1)	N/A	11,4 (23,2)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = cobicistat; FTC = emtricitabin; TAF = tenofovirafafenamidfumarat; TFV = tenofovir

N/A = ikke relevant

Data vises som gennemsnit (% CV).

a n = 27 børn.

b n = 24 børn.

c n = 22 børn.

d n = 21 børn.

e n = 18 børn.

f AUC_{last}.

g n = 19 voksne.

h n = 539 (TAF) or 841 (TFV) voksne.

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for elvitegravir, cobicistat, tenofovirafafenamid eller tenofovir hos raske personer og hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl \geq 15 ml/min og $<$ 30 ml/min) i fase 1-studier af hhv. cobicistat-boostet elvitegravir og tenofovirafafenamid. I et separat fase 1-studie af emtricitabin alene var den gennemsnitlige systemiske emtricitabin-eksponering højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl $<$ 30 ml/min) (33,7 μ g•t/ml) end hos personer med normal nyrefunktion (11,8 μ g•t/ml). Sikkerheden af Genvoya er ikke klarlagt hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (estimeret CrCl \geq 15 ml/min og $<$ 30 ml/min).

Eksponering for emtricitabin og tenofovir hos 12 patienter med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl $<$ 15 ml/min) i kronisk hæmodialyse, som fik Genvoya i studie GS-US-292-1825, var signifikant højere end hos patienter med normal nyrefunktion. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for elvitegravir, cobicistat eller tenofovirafafenamid hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse sammenlignet med hos patienter med normal nyrefunktion. Der identificeredes ingen nye sikkerhedsproblemer hos patienter med nyresygdom i slutstadiet i kronisk hæmodialyse, som fik Genvoya (se pkt. 4.8).

Der foreligger ingen farmakokinetiske data om elvitegravir, cobicistat, emtricitabin eller tenofovirafafenamid hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (estimeret CrCl $<$ 15 ml/min), som ikke er i kronisk hæmodialyse. Sikkerheden af elvitegravir, cobicistat, emtricitabin og tenofovirafafenamid er ikke klarlagt hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Både elvitegravir og cobicistat metaboliseres og udskilles primært i leveren. Et farmakokinetikstudie af cobicistat-boostet elvitegravir blev udført hos non-hiv 1-inficerede patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B). Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for elvitegravir eller cobicistat hos patienter med moderat nedsat leverfunktion og hos personer med normal leverfunktion. Virkningen af svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) på elvitegravirs og cobicistats farmakokinetik er ikke undersøgt.

Emtricitabins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Imidlertid metaboliseres emtricitabin ikke signifikant af leverenzymen, så påvirkningen af nedsat leverfunktion bør være begrænset.

Der blev ikke observeret klinisk relevante ændringer i farmakokinetikken for tenofovirafafenamid eller dets metabolit tenofovir hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Den totale plasmakoncentration af tenofovirafafenamid og tenofovir var lavere end hos personer med normal leverfunktion. Når der korrigeres for proteinbinding, er plasmakoncentrationerne af ubundet (frit) tenofovirafafenamid sammenlignelige ved svært nedsat leverfunktion og normal leverfunktion.

Samtidig infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus

Emtricitabins og tenofovirafenamids farmakokinetik er ikke blevet fuldt evalueret hos patienter med samtidig infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus. Begrænsede data fra en populationsfarmakokinetisk analyse (n = 24) indikerede, at infektion med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus ikke havde nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for boosted elvitegravir.

Graviditet og postpartum

De indberettede resultater fra et prospektivt studie (IMPAACT P1026s) viste, at behandling med regimer indeholdende cobicistat og elvitegravir under graviditet medfører lavere eksponering for elvitegravir og cobicistat (Tabel 8).

Tabel 8: Ændringer i farmakokinetiske elvitegravir- og cobicistat-parametre fra studiet IMPAACT P1026s hos kvinder, der fik regimer indeholdende cobicistat og elvitegravir i andet og tredje trimester af graviditeten, sammenlignet med parrede postpartumdata

Sammenligning med parrede postpartumdata, n	Gennemsnitlig % ændring af farmakokinetiske parametre for elvitegravir ^a			Gennemsnitlig % ændring af farmakokinetiske parametre for cobicistat ^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 = andet trimester; 3T = tredje trimester; PP = postpartum

a parrede sammenligninger

b P < 0,10 sammenlignet med postpartum

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Elvitegravir var negativ i en *in vitro* bakteriel mutagenicitetstest (Ames-test) og negativ i en *in vivo* mikronukleusanalyse med rotter ved doser op til 2.000 mg/kg. I en *in vitro* kromosomal aberrationstest var elvitegravir negativ med metabolisk aktivering. Et tvetydigt respons blev imidlertid observeret uden aktivering.

Cobicistat var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitets-assays. *Ex vivo*-studier af kaniner og *in vivo*-studier af hunde tyder på, at cobicistat har et lavt potentiale for QT-forlængelse, og kan forlænge PR-intervallet let og reducere den venstre ventrikelfunktion ved koncentrationer, der er mindst 11 gange højere end den humane eksponering ved den anbefalede daglige dosis på 150 mg. I et humant klinisk studie af 35 raske personer blev der udført ekkokardiogrammer ved *baseline* og efter personerne fik 150 mg cobicistat én gang daglig i mindst 15 dage og de indikerede ingen klinisk signifikant ændring i venstre ventrikelfunktion.

Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner med cobicistat viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Der blev imidlertid observeret øget postimplantationstab og nedsat fødselsvægt hos rotter, forbundet med signifikante reduktioner i moderens kropsvægt ved 125 mg/kg/dag.

Non-kliniske data for emtricitabin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Elvitegravir, cobicistat og emtricitabin har alle vist lav karcinogenicitet hos mus og rotter.

Non-kliniske studier af tenofovirafenamid hos rotter og hunde viste, at knogler og nyrer var de primære målorganer for toksicitet. Knogletoksicitet blev observeret som nedsat knoglemineraltæthed hos rotter og hunde ved eksponeringer for tenofovir, der var mindst fire gange større, end hvad der forventes efter administration af Genvoya. En minimal infiltration af histiocytter var til stede i øjet på hunde ved eksponeringer over for hhv. tenofovirafenamid og tenofovir, der var ca. 4 og 17 gange større, end hvad der forventes efter administration af Genvoya.

Tenofoviralafenamid var ikke mutagent eller klastogent i konventionelle genotoksicitets-assays.

Da der er en lavere eksponering for tenofovir hos rotter og mus efter administration af tenofoviralafenamid sammenlignet med tenofovirdisoproxil, blev der kun udført karcinogenicitetsstudier og et peri-postnalt studie hos rotter med tenofovirdisoproxil. Ingen speciel risiko for mennesker blev vist i konventionelle studier af karcinogenicitet og reproduktions- og udviklingstoksicitet. Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofovirdisoproxil reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i peri-postnatale toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Lactose (som monohydrat)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Croscarmellosematrik
Hydroxypropylcellulose (E463)
Siliciumdioxid (E551)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmovertrukne

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Polyethylenglycol (E1521)
Talcum (E553b)
Jernoxid, gul (E172)
Indigocarmin aluminiumpigment (E132) (kun Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletter)
Jernoxid, sort (E172) (kun Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletter)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold tabletbeholderen tæt lukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitets-polyethylen (HDPE)- tabletbeholder med børnesikret skrueåbning af polypropylen foret med induktionsaktiveret aluminiumsfolie indeholdende 30 filmovertrukne tabletter. Hver tabletbeholder indeholder silicagel-tørremiddel og en vatspiral af polyester.

Fås i pakninger, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter og i pakninger, der indeholder 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. november 2015
Dato for seneste fornyelse: 17 september 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ TABLETBEHOLDER OG PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmovertukne tabletter
elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat svarende til 10 mg tenofoviralfenamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertukne tabletter

30 tabletter

90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertukne tabletter

90 (3 tabletbeholdere med 30) tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. **Hold tabletbeholderen tæt tillukket.**

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1061/001 30 filmovertrukne tabletter

EU/1/15/1061/002 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg [kun på den ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [kun på den ydre emballage]

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

[kun på den ydre emballage]

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTERING PÅ TABLETBEHOLDER OG PAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmovertrukne tabletter
elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 90 mg elvitegravir, 90 mg cobicistat, 120 mg emtricitabin og tenofovirafenamidfumarat svarende til 6 mg tenofovirafenamid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

30 tabletter

90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter

90 (3 tabletbeholdere med 30) tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. **Hold tabletbeholderen tæt tillukket.**

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1061/003 30 filmovertrukne tabletter

EU/1/15/1061/004 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg [kun på den ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. [kun på den ydre emballage]

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

[kun på den ydre emballage]

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmovertrukne tabletter
elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Genvoya
3. Sådan skal De tage Genvoya
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Hvis Deres barn er blevet ordineret Genvoya, skal De bemærke, at alle oplysninger i denne indlægsseddel er henvendt til Deres barn (i dette tilfælde skal det læses som ”Deres barn” i stedet for ”De”).

1. Virkning og anvendelse

Genvoya indeholder fire aktive stoffer:

- **elvitegravir**, et antiretroviralt lægemiddel, der kaldes en integrasehæmmer
- **cobicistat**, en booster (forstærkende stof) af elvitegravirs virkning
- **emtricitabin**, et antiretroviralt lægemiddel, der kaldes en nukleosid-revers transkriptase-hæmmer (NRTI)
- **tenofoviralfenamid**, et antiretroviralt lægemiddel, der kaldes en nukleotid-revers transkriptase-hæmmer (NtRTI)

Genvoya er en enkelt tablet til **behandling af infektion med humant immundefekt virus 1 (hiv 1)** hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og ældre, som vejer mindst 14 kg.

Genvoya nedsætter mængden af hiv i Deres krop. Dette vil forbedre Deres immunsystem og nedsætte risikoen for at udvikle sygdomme forbundet med hiv-infektionen.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Genvoya

Tag ikke Genvoya

- Hvis De er allergisk over for elvitegravir, cobicistat, emtricitabin, tenofoviralfenamid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Genvoya (angivet i punkt 6 i denne indlægsseddel).

- **Hvis De tager et af disse lægemidler:**
 - **alfuzosin** (anvendes til at behandle en forstørret blærehalskirtel)
 - **dabigatran** (anvendes til at forebygge og behandle blodpropper)
 - **amiodaron, quinidin** (anvendes til at korrigere uregelmæssige hjerteslag)
 - **carbamazepin, phenobarbital, phenytoin** (anvendes til at forebygge krampeanfald)
 - **rifampicin** (anvendes til at forebygge og behandle tuberkulose og andre infektioner)
 - **dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin** (anvendes til at behandle migræne-hovedpine)
 - **cisaprid** (anvendes til at lindre visse maveproblemer)
 - **perikon** (*Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel, der anvendes mod depression og angst) eller lægemiddel, der indeholder det
 - **lomitapid, lovastatin, simvastatin** (anvendes til at sænke kolesterol i blodet)
 - **lurasidon, pimozid** (anvendes til at behandle unormale tanker og følelser)
 - **sildenafil** (når det anvendes til at behandle pulmonal arteriel hypertension – en lungesygdom, der gør det vanskeligt at trække vejret)
 - oralt administreret **midazolam, triazolam** (anvendes til at hjælpe dig med at sove og/eller lindre angst)

→ Hvis noget af dette gælder for Dem, **må De ikke tage Genvoya. Fortæl det omgående til Deres læge.**

Advarsler og forsigtighedsregler

De skal fortsætte med at være under lægens opsyn, mens De tager Genvoya.

Denne medicin helbreder ikke hiv-infektionen. Mens De tager Genvoya, kan De stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

Kontakt lægen, før De tager Genvoya:

- **Hvis De har leverproblemer, eller hvis De tidligere har haft en leversygdom, herunder hepatitis (gulsot).** Patienter med leversygdom, inklusiv kronisk hepatitis B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har en forhøjet risiko for alvorlige og potentielt livstruende bivirkninger i leveren. Hvis De har en hepatitis B-infektion, vil Deres læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for Dem.

Hvis De har en hepatitis B-infektion, kan leverproblemerne blive værre, efter De holder op med at tage Genvoya. Det er vigtigt ikke at holde op med at tage Genvoya uden at tale med lægen: se punkt 3, *Hold ikke op med at tage Genvoya*.

- **Hvis De har haft nyresygdom eller hvis prøver har vist problemer med Deres nyrer.** Ved påbegyndelse af og under behandling med Genvoya kan Deres læge bestille blodprøver for at overvåge, hvordan Deres nyrer virker.

Mens De tager Genvoya

Når De begynder med at tage Genvoya, skal De holde øje med:

- **Tegn på betændelse eller infektion**
- **Ledsmerter, stivhed eller knogleproblemer**

→ Hvis De bemærker nogle af disse symptomer, skal De straks fortælle det til lægen. Se punkt 4, *Bivirkninger*, for yderligere oplysninger.

Der er en mulighed for, at De kan opleve nyreproblemer, når De tager Genvoya over længere tid (se *Advarsler og forsigtighedsregler*).

Børn og unge

Denne medicin må ikke gives til børn under 2 år, eller som vejer under 14 kg uanset alder. Anvendelsen af Genvoya til børn under 2 år, eller som vejer under 14 kg er ikke undersøgt endnu.

Brug af anden medicin sammen med Genvoya

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Genvoya kan påvirke eller påvirkes af anden medicin. Som et resultat heraf kan mængden af Genvoya eller anden medicin i Deres blod påvirkes. Dette kan forhindre, at Deres medicin virker korrekt, eller det kan gøre bivirkninger værre. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at lægen justerer Deres dosis eller kontrollerer Deres blod.

Lægemidler, der aldrig må tages sammen med Genvoya:

- **alfuzosin** (anvendes til at behandle en forstørret blærehalskirtel)
- **amiodaron, quinidin** (anvendes til at korrigere uregelmæssige hjerteslag)
- **carbamazepin, phenobarbital, phenytoin** (anvendes til at forebygge krampeanfald)
- **dabigatran** (anvendes til at forebygge og behandle blodpropper)
- **rifampicin** (anvendes til at forebygge og behandle tuberkulose og andre infektioner)
- **dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin** (anvendes til at behandle migræne-hovedpine)
- **cisaprid** (anvendes til at lindre visse maveproblemer)
- **perikon** (*Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel, der anvendes til depression og angst) eller lægemiddel, der indeholder det
- **lomitapid, lovastatin, simvastatin** (anvendes til at sænke kolesterol i blodet)
- **lurasidon, pimozid** (anvendes til at behandle unormale tanker og følelser)
- **sildenafil** (når det anvendes til at behandle pulmonal arteriel hypertension – en lungesygdom, der gør det vanskeligt at trække vejret)
- oralt administreret **midazolam, triazolam** (anvendes til at hjælpe dig med at sove og/eller lindre angst)

→ Hvis De tager nogen af disse lægemidler, **må De ikke tage Genvoya. Fortæl det straks til lægen.**

Lægemidler, der anvendes til behandling af infektion med hepatitis B:

De må ikke tage Genvoya sammen med lægemidler, der indeholder:

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

→ **Fortæl altid lægen**, hvis De tager nogen af disse lægemidler.

Andre former for lægemidler:

Kontakt lægen, hvis De tager:

- **antimykotika**, anvendes til at behandle svampeinfektioner, såsom:
 - ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol og fluconazol
- **antibiotika**, der anvendes til at behandle bakterieinfektioner, herunder tuberkulose, og indeholder:
 - rifabutin, clarithromycin og telithromycin
- **antidepressiva**, anvendes til at behandle depression:
 - lægemidler, der indeholder trazodon eller escitalopram
- **sedativa og hypnotika**, anvendes til at behandle angst:
 - buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem og lorazepam
- **immunundertrykkende midler**, anvendes til at kontrollere kroppens immunrespons efter en transplantation, såsom:
 - ciclosporin, sirolimus og tacrolimus

- **kortikosteroider**, herunder:
 - betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison og triamcinolon.
 Disse lægemidler anvendes til behandling af allergier, astma, inflammatoriske (betændelseslignende) tarmsygdomme, inflammatoriske tilstande i hud, øjne, led og muskler samt andre inflammatoriske tilstande. Disse lægemidler tages normalt gennem munden, inhaleres, injiceres eller påføres huden eller øjet. De må kun bruge disse lægemidler, hvis andre lægemidler ikke kan anvendes, og kun efter en lægelig vurdering og under tæt lægelig overvågning for kortikosteroid-bivirkninger.
 - **lægemidler, der anvendes til at behandle sukkersyge:**
 - metformin
 - **p-piller**, anvendes til at forebygge graviditet
 - **lægemidler mod erektionsproblemer**, der anvendes til at behandle impotens, såsom:
 - sildenafil, tadalafil og vardenafil
 - **hjertemedicin**, såsom:
 - digoxin, disopyramid, flecainid, lidocain (injicerbart), mexiletin, propafenon, metoprolol, timolol, amlodipin, diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin og verapamil
 - **lægemidler, der anvendes til at behandle pulmonal arteriel hypertension:**
 - bosentan og tadalafil
 - **antikoagulantia**, anvendes til at forebygge og behandle blodpropper, såsom:
 - apixaban, edoxaban, rivaroxaban og warfarin
 - **bronkodilatorer**, anvendes til at behandle astma og andre lungerelaterede problemer:
 - salmeterol
 - **kolesterolsænkende lægemidler**, såsom:
 - atorvastatin og pitavastatin
 - **lægemidler, der anvendes til behandling af podagra:**
 - colchicin
 - **blodpladehæmmere**, der anvendes til at nedsætte risikoen for blodpropper, såsom:
 - clopidogrel
 - **lægemidler eller orale tilskud, der indeholder mineraler (såsom magnesium, aluminium, calcium, jern, zink)**, såsom:
 - mineraltilskud, vitaminer (herunder multivitamin), syreneutraliserende midler og afføringsmidler
- Hvis De tager lægemidler, orale tilskud, syreneutraliserende midler eller afføringsmidler, der indeholder mineraler (såsom magnesium, aluminium, calcium, jern, zink), skal De tage dem mindst 4 timer før eller fire timer efter Genvoya.

→ Fortæl lægen, hvis De tager disse eller anden medicin. Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte Deres læge.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

- **Fortæl det straks til lægen, hvis De er gravid, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid.** Gravide kvinder bør ikke tage Genvoya. Mængden af dette lægemiddel i Deres blod kan falde under graviditet, hvilket kan forhindre det i at virke korrekt.
- **Anvend effektiv prævention**, mens De tager Genvoya.
- **De må ikke amme, mens De er i behandling med Genvoya**, fordi nogle af de aktive stoffer i denne medicin udskilles i mælken hos mennesker. Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken. Hvis du ammer eller påtænker at amme, **bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

Genvoya kan forårsage svimmelhed. Kør ikke motorkøretøj, lad være med at cykle og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis De bliver svimmel, når De tager Genvoya.

Genvoya indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige **natriumfrit**.

Genvoya indeholder lactose

Kontakt lægen, før De tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

→ Hvis noget af dette gælder for Dem, **skal De kontakte lægen, før De tager Genvoya.**

3. Sådan skal De tage Genvoya

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Genvoya-tabletterne findes i to styrker. Lægen vil ordinere den rette tablet til Deres alder og vægt.

Den anbefalede dosis er:

Voksne, unge og børn, som vejer mindst 25 kg: en tablet om dagen sammen med mad (én 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablet)

Børn i alderen 2 år og ældre, som vejer mindst 14 kg, men mindre end 25 kg: én tablet om dagen sammen med mad (én 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tablet)

På grund af den bitre smag anbefales det, at tabletten ikke tygges eller knuses.

Hvis det er svært at synke hele tabletten, kan den deles i halve. Tag begge halvdele af tabletten, den ene efter den anden, så De får den fulde dosis. Delte tabletter må ikke gemmes. Delekærven på 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletten er der kun, for at tabletten kan deles, hvis Deres barn har svært ved at synke den hel.

Tag altid den dosis, Deres læge har anbefalet for at sikre, at medicinen er fuldt ud effektiv, og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. De må ikke ændre Deres dosis, medmindre De har fået besked på det af Deres læge.

Tag ikke syreneutraliserende midler eller multivitaminer på samme tidspunkt som Genvoya. Hvis De tager lægemidler, orale tilskud, syreneutraliserende midler eller afføringsmidler, der indeholder mineraler (såsom magnesium, aluminium, calcium, jern, zink), skal De tage dem mindst 4 timer før eller mindst 4 timer efter Genvoya.

Hvis De er i dialyse, skal De tage Deres daglige dosis af Genvoya efter afslutning af dialysen.

Hvis De har taget for meget Genvoya

Hvis De ved et uheld tager mere end den anbefalede dosis Genvoya, kan De have større risiko for at få bivirkninger med denne medicin (se punkt 4, *Bivirkninger*).

Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletbeholderen med, så De let kan vise, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Genvoya

Det er vigtigt, at De husker at tage hver dosis af Genvoya.

Hvis De har glemt at tage en dosis:

- **Hvis De kommer i tanker om det inden for 18 timer** efter det tidspunkt, De normalt tager Genvoya på, skal De tage tabletten så hurtigt som muligt. Tag altid tabletten sammen med mad. Derefter tages den næste dosis som sædvanligt.
- **Hvis De kommer i tanker om det 18 timer eller længere** efter det tidspunkt, De normalt tager Genvoya på, skal De ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis sammen med mad, til sædvanlig tid.

Hvis De kaster op mindre end 1 time efter, De har taget Genvoya, skal De tage en ny tablet sammen med mad.

Hold ikke op med at tage Genvoya

Hold ikke op med at tage Genvoya uden at tale med Deres læge. Hvis De holder op med at tage Genvoya, kan det i alvorlig grad påvirke Deres reaktion på fremtidig behandling. Hvis Genvoya stoppes uanset årsagen, skal De tale med Deres læge, før De igen begynder at tage Genvoya tabletter.

Når De snart ikke har mere af Genvoya, skal De bede om mere fra lægen eller apotekspersonalet. Dette er meget vigtigt, da virusmængden igen kan begynde at stige, hvis medicinen stoppes, selv i kort tid. Sygdommen kan så blive sværere at behandle.

Hvis De har både hiv-infektion og hepatitis B, er det særlig vigtigt ikke at ophøre med behandlingen med Genvoya uden først at konsultere Deres læge. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose bør behandlingen ikke ophøre, fordi det kan medføre en forværring af Deres hepatitis, hvilket kan være livstruende.

→ Bemærk De nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, **skal De omgående oplyse Deres læge herom**, især hvis det drejer sig om symptomer, som De normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger: Fortæl det straks til lægen

- **Ethvert tegn på betændelse eller infektion.** Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) og tidligere opportunistiske infektioner (infektioner, der forekommer hos personer med et svagt immunsystem) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner kort tid efter behandlingen mod hiv startes. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunreaktion, hvilket gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer.
- **Autoimmunsygdomme**, når immunsystemet angriber sundt kropsvæv, kan også opstå, efter De begynder at tage lægemidler for hiv-infektion. Autoimmunsygdomme kan opstå mange måneder

efter behandlingsstart. Vær opmærksom på symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom:

- muskelsvaghed
- svaghed, der begynder i hænder og fødder og bevæger sig op mod selve kroppen
- hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

→ Hvis De bemærker de ovenstående bivirkninger, skal De straks fortælle det til lægen.

Meget almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- kvalme

Almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- unormale drømme
- hovedpine
- svimmelhed
- diarré
- opkastning
- mavesmerter
- afgang af tarmluft (*flatulens*)
- udslæt
- træthed

Ikke almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- lavt antal røde blodlegemer (*anæmi*)
- selvmordstanker og selvmordsforsøg (hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer), depression
- problemer med fordøjelsen, som resulterer i ubehag efter måltider (*dyspepsi*)
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg (*angioødem*)
- kløe (*pruritus*)
- nældefeber (*urticaria*)

→ Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige, skal De fortælle det til lægen.

Andre bivirkninger, der kan observeres under hiv-behandling

Hyppigheden af de følgende bivirkninger er ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

- **Knogleproblemer.** Nogle patienter, der tager antiretroviral kombinationsmedicin, såsom Genvoya, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes *osteonekrose* (knoglevævsdød, forårsaget af manglende blodforsyning til knoglerne). Indtagelse af denne type medicin i lang tid, indtagelse af binyrebarkhormoner, indtagelse af alkohol, et meget svagt immunsystem og overvægt kan være nogle af de mange risikofaktorer for at udvikle denne sygdom. Tegn på osteonekrose er:
 - stivhed i led
 - smerter (især i hofter, knæ og skuldre)
 - bevægelsesbesvær

→ Hvis De bemærker nogle af disse symptomer, skal De fortælle det til lægen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og beholderen efter (EXP). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold tabletbeholderen tæt tillukket.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Genvoya indeholder:

Aktive stoffer: elvitegravir, cobicistat, emtricitabin og tenofoviralfenamid.

- Hver Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmovertrukken tablet indeholder 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat svarende til 10 mg tenofoviralfenamid.
- Hver Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmovertrukken tablet indeholder 90 mg elvitegravir, 90 mg cobicistat, 120 mg emtricitabin og tenofoviralfenamidfumarat svarende til 6 mg tenofoviralfenamid.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne:

Lactose (som monohydrat), mikrokrystallinsk cellulose (E460), croscarmelloseatrium, hydroxypropylcellulose (E463), siliciumdioxid (E551), natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat.

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), polyethylenglycol (E1521), talcum (E553b), jernoxid, gul (E172), indigocarmin aluminiumpigment (E132 – kun 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletten), jernoxid, sort (E172 – kun 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletten).

Udseende og pakningsstørrelser

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmovertrukne tabletter er grønne, kapselformede tabletter, på den ene side præget med "GSI" og tallet "510", på den anden side af tabletten.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmovertrukne tabletter er grønne, kapselformede tabletter, på den ene side præget med "GSI" og med en delekærv på den anden side af tabletten.

Genvoya leveres i tabletbeholdere, der indeholder 30 tabletter (med et silicagel-tørremiddel, der skal opbevares i beholderen for at hjælpe med at beskytte tabletterne). Silicagel-tørremidlet er i et separat brev eller en separat beholder og må ikke sluges.

Fås i pakninger, der indeholder 1 tabletbeholder med 30 filmovertrukne tabletter og pakninger, der indeholder 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Fremstiller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om Genvoya på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.