

Genvoya

Gilead

Filmdragerad tablett 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg
(Tillhandahålls ej)

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Elvitegravir
Emtricitabin
Kobicistat
Tenofoviralfenamid

ATC-kod:

J05AR18

Läkemedel från Gilead omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Genvoya filmdragerad tablett 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg och 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 10/2022

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

Indikationer

Genvoya är avsett för behandling av humant immunbristvirus-1-infektion (hiv-1) utan kända mutationer som förknippas med resistens mot integrashämmare, emtricitabin eller tenofovir hos vuxna och pediatrika patienter från 2 års ålder och med en kroppsvikt på minst 14 kg.

Se avsnitt Dosering och Farmakodynamik.

Kontraindikationer

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

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

- alfa 1-adrenoreceptorantagonister: alfuzosin
- antiarytmika: amiodaron, kinidin
- ergotderivat: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin
- preparat som stimulerar gastrointestinal motilitet: cisaprid
- HMG-CoA-reduktashämmare: lovastatin, simvastatin
- lipidmodifierande medel: lomitapid
- neuroleptika/antipsykotika: pimozid, lurasidon
- PDE-5-hämmare: sildenafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension
- sedativa/hypnotika: oralt administrerat midazolam, triazolam

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

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

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

Dosering

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

Dosering

Vuxna och pediatrika patienter som väger minst 25 kg

En 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablett ska tas en gång dagligen med föda.

Pediatrika patienter 2 år och äldre som väger minst 14 kg men under 25 kg.

En 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tablett ska tas en gång dagligen med föda.

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

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

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering av Genvoya krävs för äldre patienter (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

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

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

Genvoya bör undvikas hos patienter med beräknad CrCl ≥ 15 ml/min och <30 ml/min, eller <15 ml/min, som inte står på kronisk hemodialys, eftersom säkerheten hos Genvoya inte har fastställts i dessa populationer. Inga data finns tillgängliga för att ge dosrekommendationer för barn under 12 år med nedsatt njurfunktion eller hos barn yngre än 18 år med terminal njursvikt.

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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

Varningar och försiktighet

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

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

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

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

Leversjukdom

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

Hos patienter med redan existerande leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, finns en ökad frekvens av störningar i leverfunktionen under antiretroviral kombinationsterapi (CART) och dessa patienter

ska övervakas på sedvanligt sätt. Vid tecken på förvärrad leversjukdom hos sådana patienter måste uppehåll eller utsättande av behandlingen övervägas.

Vikt och metabola parametrar

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

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Opportunistiska infektioner

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

Osteonekros

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

Njurtoxicitet

Fall av njurfunktionsnedsättning, inklusive akut njursvikt och proximal njurtubulopati har rapporterats efter marknadsintroduktion för produkter som innehåller tenofoviralafenamid. En potentiell risk för njurtoxicitet, även vid de låga nivåer av tenofovir som ses vid behandling med tenofoviralafenamid, kan inte uteslutas vid kronisk exponering (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Njurfunktionen bör bedömas hos alla patienter innan eller i samband med att behandling med Genvoya påbörjas, samt övervakas under behandlingen hos alla patienter enligt kliniskt behov. Utsättande av Genvoya ska övervägas för alla patienter vars njurfunktion sjunker i kliniskt signifikant omfattning eller som utvecklar tecken på rubbningar i proximala njurtubuli.

Patienter med terminal njursvikt som står på kronisk hemodialys

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

Samtidig administrering av andra läkemedel

Vissa läkemedel ska inte ges samtidigt med Genvoya (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner).

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

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

Krav på preventivmedel

Kvinnliga patienter i fertil ålder ska använda antingen ett hormonellt preventivmedel som innehåller minst 30 µg etinylöstradiol och som innehåller drospirenon eller norgestimat som gestagen eller en alternativ, tillförlitlig preventivmetod (se avsnitt Interaktioner och Graviditet). Användningen av Genvoya och orala antikonceptionsmedel som innehåller andra gestagener ska undvikas (se avsnitt Interaktioner). Plasmakoncentrationerna av drospirenon förväntas öka efter samtidig administrering med Genvoya och klinisk övervakning rekommenderas på grund av risken för hyperkalemi (se avsnitt Interaktioner).

Graviditet

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

Pediatrisk population

En reduktion av bentätheten, BMD ($\geq 4\%$) i ryggraden och hela kroppen förutom huvudet har rapporterats hos patienter i åldern 3 till < 12 år som fick Genvoya under 48 veckor i studien GS-US-292-0106 (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik). Långtidseffekterna av förändringar i BMD på växande skelett, inklusive risken för fraktur, är osäkra. Ett flerdisciplinärt synsätt rekommenderas för att besluta om lämplig övervakning under behandlingen.

Hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

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

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

Elvitegravir

Elvitegravir metaboliseras primärt av CYP3A, och läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A kan påverka exponeringen av elvitegravir. Samtidig administrering av Genvoya med läkemedel som inducerar CYP3A kan leda till minskade plasmakoncentrationer av elvitegravir och minskad terapeutisk effekt av Genvoya (se "Kontraindicerad samtidig användning" och avsnitt Kontraindikationer). Elvitegravir har potential att inducera CYP2C9 och/eller inducerbara uridindifosfatglukuronosyltransferas (UGT)-enzymer, och kan således minska plasmakoncentrationen av substrat för dessa enzymer.

Kobicistat

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

Läkemedel som har en eller flera aktiva metaboliter som bildas av CYP3A kan leda till minskade plasmakoncentrationer av dessa aktiva metaboliter.

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

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

Emtricitabin

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

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid transporteras av P-gp och BCRP. Läkemedel som i hög grad påverkar P-gp- och BCRP-aktivitet kan leda till förändringar av tenofoviralfenamids absorption. Samtidig administrering med

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

Kontraindicerad samtidig användning

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

Samtidig administrering av Genvoya och vissa läkemedel som inducerar CYP3A, som johannesört (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital och fenytoin, kan leda till signifikant minskade plasmakoncentrationer av kobicistat och elvitegravir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling (se avsnitt Kontraindikationer).

Övriga interaktioner

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

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

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

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Antimykotika		
Ketokonazol (200 mg två gånger dagligen)/ Elvitegravir (150 mg en gång dagligen) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C _{min} : ↑ 67 % C _{max} : ↔ Koncentrationerna av ketokonazol och/eller kobicistat kan öka vid	Vid administrering med Genvoya ska den maximala dagliga dosen ketokonazol inte överstiga 200 mg per dag. Försiktighet skall iakttas

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
	samtidig administrering av Genvoya.	och klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering.
Itrakonazol ³ Vorikonazol ³ Posakonazol ³ Flukonazol	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationerna av itraconazol, flukonazol och posakonazol kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat. Koncentrationen av vorikonazol kan öka eller minska vid samtidig administrering av Genvoya.	Klinisk övervakning ska ske vid samtidig administrering med Genvoya. Vid administrering med Genvoya ska den maximala dagliga dosen av itraconazol inte överstiga 200 mg per dag. En bedömning av nytta-/riskkvoten rekommenderas för att motivera användning av vorikonazol med Genvoya.
Antimykobakteriella medel		
Rifabutin (150 mg varannan dag)/ Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/ Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Samtidig administrering av rifabutin, en potent CYP3A-inducerare, kan signifikant minska plasmakoncentrationerna av kobicistat och elvitegravir, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑ 525 % C _{min} : ↑ 394 % C _{max} : ↑ 384 % Elvitegravir: AUC: ↓ 21 % C _{min} : ↓ 67 % C _{max} : ↔ Kobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔	Samtidig administrering av Genvoya och rifabutin rekommenderas inte. Om kombinationen är nödvändig, är den rekommenderade dosen rifabutin 150 mg 3 gånger i veckan på bestämda dagar (t.ex. måndag-onsdag-fredag). Ökad kontroll av biverkningar som förknippas med rifabutin, t.ex. neutropeni och uveit, rekommenderas på grund av en väntad ökning av exponering för desacetyl-rifabutin. Ytterligare dosreduktion av rifabutin har inte studerats. Observera att dosen 150 mg två gånger i veckan kanske inte ger en optimal exponering för rifabutin och således kan leda till en risk för rifamycinresistens och behandlingssvikt.
Läkemedel mot hepatit C-virus		

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
Ledipasvir (90 mg en gång dagligen)/ Sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)/ Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/ Kobicistat (150 mg en gång dagligen)/ Emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ Tenofoviralfenamid (10 mg en gång dagligen) ⁵	Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 93 % C_{max}: ↑ 65 % Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 28 % Sofosbuvirmetabolit GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 66 % C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔ Kobicistat: AUC: ↑ 53 % C_{min}: ↑ 225 % C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔	Ingen dosjustering av ledipasvir/sofosbuvir och Genvoya är nödvändig vid samtidig administrering.
Sofosbuvir (400 mg en gång dagligen)/Velpatasvir (100 mg en	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37 %	Ingen dosjustering av sofosbuvir/velpatasvir och Genvoya

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
gång dagligen)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)/ Emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/Tenofovir alafenamid (10 mg en gång dagligen) ⁵	C_{min}: N/A C_{max}: ↔ Sofosbuvirmetabolit GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 58 % C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↑ 50 % C_{min}: ↑ 60 % C_{max}: ↑ 30 % Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Kobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 103 % C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamid: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 20 %	är nödvändig vid samtidig administrering.
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg en gång dagligen) ⁷ / Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/ Kobicistat (150 mg en gång dagligen)/ Emtricitabine (200 mg en gång dagligen)/ Tenofovir alafenamide (10 mg en gång dagligen) ⁵	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 27 % Sofosbuvir metabolite GS-331007: AUC: ↑ 43 % C_{min}: N/A	Ingen dosjustering av sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och Genvoya är nödvändigt vid samtidig administrering.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
	C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171 % C_{min}: ↑ 350 % C_{max}: ↑ 92 % Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 32 % C_{max}: ↔ Kobicistat: AUC: ↑ 50 % C_{min}: ↑ 250 % C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 21 %	
Makrolidantibiotika		
Klaritromycin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationerna av klaritromycin och/eller kobicistat kan förändras vid samtidig administrering av Genvoya.	Dosering av klaritromycin ska baseras på patientens CrCl, med beaktande av effekten av kobicistat på CrCl och serumkreatinin (se avsnitt Biverkningar). Patienter med CrCl över eller lika med 60 ml/min: Ingen dosjustering av klaritromycin är nödvändig.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
		Patienter med CrCl mellan 30 ml/min och 60 ml/min: Dosen av klaritromycin ska minskas med 50 %.
Telitromycin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationerna av telitromycin och/eller kobicistat kan förändras vid samtidig administrering av Genvoya.	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av Genvoya.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin (200 mg två gånger dagligen)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Samtidig administrering med karbamazepin, en potent CYP3A-inducerare, kan signifikant minska plasmakoncentrationen av kobicistat. Elvitegravir: AUC: ↓ 69 % C_{min}: ↓ 97 % C_{max}: ↓ 45 % Kobicistat: AUC: ↓ 84 % C_{min}: ↓ 90 % C_{max}: ↓ 72 % Karbamazepin: AUC: ↑ 43 % C_{min}: ↑ 51 % C_{max}: ↑ 40 % Karbamazepin-10,11-epoxid: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 27 %	Karbamazepin minskar plasmakoncentrationerna av elvitegravir och kobicistat, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling. Samtidig administrering av Genvoya med karbamazepin är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).
GLUKOKORTIKOIDER		
Kortikosteroider		
Kortikosteroider som främst metaboliseras av CYP3A (inklusive		Samtidig användning av Genvoya och kortikosteroider som

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamkinolon).	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Plasmakoncentrationer av dessa läkemedel kan öka när de administreras samtidigt med Genvoya, vilket leder till minskade serumkoncentrationer av kortisol.	metaboliseras av CYP3A (t.ex. flutikasonpropionat eller andra inhalerade eller nasala kortikosteroider) kan öka risken för uppkomst av systemiska kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom och binjrehämning. Samtidig administrering med CYP3A-metaboliserade kortikosteroider rekommenderas inte såvida inte den möjliga nyttan för patienten uppväger risken och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska kortikosteroideffekter. Alternativa kortikosteroider som är mindre beroende av CYP3A-metabolism, t.ex. beklometason för intranasal eller inhalationsanvändning, ska beaktas, särskilt vid långvarig användning. För samtidig kutan administrering av kortikosteroider som är känsliga för CYP3A-hämning, se kortikosteroidens förskrivningsinformation för tillstånd eller användningar som ökar dess systemiska absorption.
LÄKEMEDEL eller KOSTTILLSKOTT SOM INNEHÅLLER POLYVALENTA KATJONER (t.ex. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Antacidasuspensioner som innehåller magnesium/aluminium (20 ml enkel dos)/ Elvitegravir (50 mg enkel dos)/ Ritonavir (100 mg enkel dos)	Elvitegravir (antacidasuspension efter ± 2 timmar): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir (samtidig administrering): AUC: ↓ 45 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 47 %	Administrering av Genvoya och administrering av antacida, läkemedel eller kosttillskott som innehåller polyvalenta katjoner bör ske med minst 4 timmars mellanrum. För information om andra syrareducerade preparat (t.ex. H₂-receptorantagonister och protonpumpshämmare), se "Studier utförda med andra läkemedel".

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
	Plasmakoncentrationerna av elvitegravir är lägre med antacida på grund av lokal komplexbildning i magtarmkanalen och inte på grund av förändringar av gastriskt pH.	
Kalcium- eller järntillskott (inklusive multivitaminer) Andra antacida som innehåller katjoner Laxermedel som innehåller katjoner Sukralfat Buffrade läkemedel	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Plasmakoncentrationerna av elvitegravir förväntas vara lägre med antacida, läkemedel eller kosttillskott som innehåller polyvalenta katjoner på grund av lokal komplexbildning i magtarmkanalen och inte på grund av förändringar av gastriskt pH	
ORALA ANTIDIABETIKA		
Metformin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Kobicistat hämmar reversibelt MATE1 och koncentrationerna av metformin kan vara förhöjd vid samtidig administrering med Genvoya.	Noggrann patientövervakning och dosjustering av metformin rekommenderas till patienter som tar Genvoya.
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon (80-120 mg)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Metadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Kobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Ingen dosjustering krävs för metadon.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
Buprenorfin/Naloxon (16/4 till 24/6 mg)/ Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/ Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Buprenorfin: AUC: ↑ 35 % C_{min}: ↑ 66 % C_{max}: ↔ Naloxon: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 28 % Kobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Ingen dosjustering krävs för buprenorfin/naloxon.
ORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Drospirenon/etinylöstradiol (3 mg/0,02 mg enkel dos)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen) ⁶	Interaktion har inte studerats med Genvoya. <i>Förväntad</i> Drospirenon: AUC: ↑	Drospirenon's plasmakoncentrationer kan öka vid samtidig administrering med läkemedel som innehåller kobicistat. Klinisk övervakning rekommenderas på grund av risken för hyperkalemi. Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av Genvoya och ett hormonellt preventivmedel. Det hormonella preventivmedlet ska innehålla minst 30 µg etinylöstradiol och innehålla drospirenon eller norgestimat som gestagen eller så ska patienterna använda en alternativ, tillförlitlig preventivmetod (se avsnitt Varningar och försiktighet och Graviditet).
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg en gång dagligen)/Etinylöstradiol (0,025 mg en gång dagligen)/ emtricitabin/tenofovirafenamid (200/25 mg en gång dagligen) ⁶	Norelgestromin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Etinylöstradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
	C _{max} : ↔	De långsiktiga effekterna av omfattande ökning av gestagenexponering är okänd.
Norgestimat (0,180/0,215 mg en gång dagligen)/Etinylöstradiol (0,025 mg en gång dagligen) Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen) ⁴	Norgestimat: AUC: ↑ 126 % C _{min} : ↑ 167 % C _{max} : ↑ 108 % Etinylöstradiol: AUC: ↓ 25 % C _{min} : ↓ 44 % C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ANTIARYTMIKA		
Digoxin (0,5 mg engångsdos)/Kobicistat (150 mg flera doser)	Digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41 %	Digoxinnivåerna bör kontrolleras när digoxin kombineras med Genvoya.
Disopyramid Flekainid Systemisk lidokain Mexilitin Propafenon	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationerna av dessa antiarytmika kan vara förhöjda vid samtidig administrering med kobicistat.	Försiktighet skall iakttas och klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering med Genvoya.
ANTIHYPERTENSIVA		
Metoprolol Timolol	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationen av betablockare kan vara förhöjd vid samtidig administrering med kobicistat.	Klinisk övervakning rekommenderas och en dosminskning kan vara nödvändigt när dessa preparat administreras samtidigt med Genvoya.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationen av kalciumflödeshämmare kan vara förhöjd vid samtidig administrering med kobicistat.	Klinisk kontroll av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel administreras samtidigt med Genvoya.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Samtidig administrering med Genvoya kan leda till minskad exponering av elvitegravir och/eller kobicistat och förlust av terapeutisk effekt och resistensutveckling.	Alternativa endotelinreceptorantagonister kan övervägas.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatran	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Samtidig administrering med Genvoya kan leda till ökad plasmakoncentration av dabigatran, med liknande effekter som kan ses med andra starka P-gp-hämmare.	Samtidig administrering av Genvoya och dabigatran är kontraindicerat.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Samtidig administrering med Genvoya kan leda till ökad plasmakoncentration av direktverkande orala antikoagulantia, vilket kan leda till ökad blödningsrisk.	Samtidig administrering av apixaban, rivaroxaban eller edoxaban med Genvoya rekommenderas inte.
Warfarin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationen av warfarin kan påverkas vid samtidig administrering med Genvoya.	INR (international normalised ratio) bör kontrolleras vid samtidig administrering av Genvoya. Fortsatta kontroller av INR ska ske under de första veckorna efter att behandlingen med Genvoya upphört.
TROMBOCYTHÄMMANDE MEDEL		
Klopidogrel	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Samtidig administrering av klopidogrel med kobicistat förväntas minska plasmakoncentrationerna av aktiva	Samtidig administrering av klopidogrel med Genvoya rekommenderas inte.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
	metaboliter av klopido­grel, vilket kan minska den trombocythämmande aktiviteten hos klopido­grel.	
Prasugrel	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Genvoya förväntas inte ha någon kliniskt relevant effekt på plasmakoncentrationerna av den aktiva metaboliten hos prasugrel.	Ingen dosjustering krävs för prasugrel.
INHALERAD BETAAGONIST		
Salmeterol	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Samtidig administrering med Genvoya kan leda till ökad plasmakoncentration av salmeterol, vilket förknippas med risk för allvarliga eller livshotande biverkningar.	Samtidig administrering av salmeterol och Genvoya rekommenderas inte.
HMG CoA-REDUKTASHÄMMARE		
Rosuvastatin (10 mg enkel dos)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 89 %	Övergående ökning av koncentrationen av rosuvastatin vid administrering med elvitegravir och kobicistat. Dosjusteringar är inte nödvändiga när rosuvastatin administreras med Genvoya.
Atorvastatin (10 mg enkel dos)/Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/Kobicistat (150 mg en gång dagligen)/Emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/Tenofovirafenamid (10 mg en gång dagligen)	Atorvastatin: AUC: ↑ 160 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 132 % Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔	Atorvastatins koncentrationer ökar när det administreras samtidigt med elvitegravir och kobicistat. Init ialt ges lägsta möjliga dos av atorvastatin med noggrann övervakning vid samtidig administrering med Genvoya.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
	C _{max} : ↔	
Pitavastatin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationerna av pitavastatin kan vara förhöjda vid administrering med elvitegravir och kobicistat.	Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av Genvoya med pitavastatin.
Pravastatin Fluvastatin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationerna av HMG CoA-reduktashämmare förväntas vara övergående förhöjda vid administrering med elvitegravir och kobicistat.	Dosjusteringar är inte nödvändiga vid administrering med Genvoya.
Lovastatin Simvastatin	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya.	Samtidig administrering av Genvoya och lovastatin och simvastatin är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).
LIPIDMODIFIERANDE MEDEL		
Lomitapid	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Lomitapid är mycket beroende av CYP3A för sin metabolism och samtidig administrering med Genvoya kan leda till ökade koncentrationer av lomitapid och eventuellt markant ökade transaminaser.	Samtidig administrering av lomitapid är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).
FOSFODIESTERAS TYP 5-(PDE-5)-HÄMMARE		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. PDE-5-hämmare metaboliseras primärt av CYP3A. Samtidig administrering med Genvoya kan leda till ökade plasmakoncentrationer av sildenafil and tadalafil, vilket kan leda till biverkningar som förknippas med PDE-5-hämmare.	Samtidig administrering av Genvoya och sildenafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension är kontraindicerad. Försiktighet ska iakttas, t.ex. beaktande av dosreduktion, vid samtidig administrering av Genvoya med tadalafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Påverkan på läkemedels-koncentrationer. Genomsnittlig procentuell förändring i AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rekommendation avseende samtidig administrering med Genvoya
		Vid behandling av erektil dysfunktion rekommenderas en enkel dos på max 25 mg sildenafil under 48 timmar, max 2,5 mg vardenafil under 72 timmar eller max 10 mg tadalafil under 72 timmar administreras samtidigt med Genvoya.
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg enkel dos)/ Elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/ Kobicistat (150 mg en gång dagligen)/ Emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ Tenofoviralafenamid (10 mg en gång dagligen) ⁵	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviralafenamid: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Koncentrationen av sertralin påverkas inte vid samtidig administrering med Genvoya. Ingen dosjustering är nödvändig vid samtidig administrering.
Tricykliska antidepressiva (TCA) Trazodon Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) Escitalopram	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationerna av antidepressiva preparat kan vara ökad vid samtidig administrering med kobicistat.	Noggrann dositering av antidepressiva och övervakning av svaret på antidepressiva rekommenderas.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya. Koncentrationerna av dessa immunsuppressiva preparat kan vara ökad vid administrering med kobicistat.	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering med Genvoya.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam	Interaktion har inte studerats med någon av komponenterna i Genvoya.	Samtidig administrering av Genvoya och triazolam är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer). Med andra sedativa/hypnotika

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

N/A = Ej relevant

DOAC = direktverkande orala antikoagulantia

¹ När data från läkemedelsinteraktionsstudier var tillgängliga.

² Dessa studier utfördes med ritonavir-boostat elvitegravir.

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

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

⁵ Studien utfördes med Genvoya.

⁶ Studien utfördes med emtricitabin/tenofoviralafenamid.

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

Studier utförda med andra läkemedel

Baserat på läkemedelsinteraktionsstudier utförda med Genvoya eller komponenterna i Genvoya har kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner varken observerats eller förväntats mellan komponenterna i Genvoya och följande läkemedel: entecavir, famciklovir, ribavirin, famotidin och omeprazol.

Graviditet

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

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

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

Amning

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

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

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

Fertilitet

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Vid användning av Genvoya ska ett effektivt preventivmedel användas (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

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

Trafik

Genova kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör informeras om att yrsel har rapporterats under behandling med Genvoya.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Bedömning av biverkningar bygger på säkerhetsdata från samtliga fas 2- och 3-studier med Genvoya, samt från erfarenhet efter godkännande för försäljning. De mest frekvent rapporterade biverkningarna i kliniska studier under 144 veckor var illamående (11 %), diarré (7 %) och huvudvärk (6 %).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

Tabell 2: Biverkningar i tabellform

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

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

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

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

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

Beskrivning av valda biverkningar

Metabola parametrar

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Osteonekros

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

Förändringar av serumkreatinin

Kobicistat ökar serumkreatinin via hämning av den tubulära sekretionen av kreatinin. Den glomerulära filtrationen påverkas inte. I kliniska studier av Genvoya hade ökning av serumkreatinin inträffat behandlingsvecka 2 och förblev sedan stabila under 144 veckor. Hos behandlingsnaiva patienter observerades en genomsnittlig förändring från baseline på $0,04 \pm 0,12$ mg/dl ($3,5 \pm 10,6$ µmol/l) efter 144 veckors behandling. Genomsnittliga ökning från baseline i gruppen som fick Genvoya var mindre än i gruppen som fick elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofoviridisoproxil (som fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) vecka 144 (skillnad -0,04, $p > 0,001$).

Förändringar i lipidlaboratorietester

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

Pediatrisk population

Säkerheten för Genvoya utvärderades under 48 veckor hos hiv-1-infekterade ungdomar i åldern 12 till < 18 år som vägde ≥ 35 kg ($n = 100$), hos barn i åldern 7 till < 12 år som vägde > 25 kg ($n = 52$) och hos barn i åldern 3 till 9 år som vägde ≥ 14 kg till < 25 kg ($n = 27$). Säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter som fick behandling med Genvoya var likartad den hos vuxna. Efter 48 veckors behandling med Genvoya

rapporterades ≥ 4 % reduktioner i bentätheten (BMD) i ryggraden och hela kroppen förutom huvudet hos 2,1 % (1/47) respektive 0,0 % bland ungdomar, hos 12,2 % (6/49) respektive 3,9 % (2/51) bland barn i åldern 7 till < 12 år som vägde minst 25 kg och hos 3,7 % (1/27) respektive 0,0 % bland minst 3 år gamla barn som vägde minst 14 kg till < 25 kg.

Andra särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

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

Patienter med samtidig infektion med hiv och HBV

Säkerheten för Genvoya utvärderades hos 72 patienter med samtidig infektion med hiv och HBV, som behandlades för hiv i en öppen klinisk studie (GS-US-292-1249) till och med vecka 48, där patienter växladades från en annan antiretroviral behandlingsregim (som inkluderade tenofovirdisoproxil hos 69 av 72 patienter) till Genvoya. Baserat på dessa begränsade data var säkerhetsprofilen för Genvoya hos patienter med samtidig infektion med hiv/HBV likartad den hos patienter med enbart infektion med hiv-1.

Överdoser

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

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Elvitegravir är en hiv-1-integrashämmare (INSTI). Integras är ett hiv-1-kodat enzym som krävs för virusreplikation. Hämmning av integras förhindrar integration av hiv-1-deoxiribonukleinsyra (DNA) till arvsmassan i värdens DNA och blockerar bildandet av hiv-1-provirus och förökning av virusinfektion. Kobicistat är en selektiv mekanismbaserad hämmare av CYP3A-enzym. Hämmning av CYP3A-medierad metabolism via kobicistat ökar den systemiska exponeringen av CYP3A-substrat, t.ex. elvitegravir, för vilka biotillgängligheten är begränsad och halveringstiden är förkortad via CYP3A-beroende metabolism.

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

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

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

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

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

Emtricitabins antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, MAGI-CCR5-cellinjen, och PBMC. EC_{50} -värdet för emtricitabin låg i intervallet 0,0013-0,64 μ M.

Emtricitabin uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot hiv-1-subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC_{50} -värden i intervallet 0,007-0,075 μ M) och uppvisade stamspecifik aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} -värden i intervallet 0,007-1,5 μ M).

Tenofoviralafenamids antivirala aktivitet mot laboratorieisolat och kliniska isolat av hiv-1 subtyp B bedömdes i lymfoblastoida cellinjer, PBMC, primära monocyt-/makrofagceller och CD4+-T-lymfocyter. EC_{50} -värdet för tenofoviralafenamid låg i intervallet 2,0-14,7 nM. Tenofoviralafenamid uppvisade antiviral aktivitet i cellodling mot alla hiv-1-grupper (M, N och O) inklusive subtyperna A, B, C, D, E, F och G (EC_{50} -värden i intervallet 0,10-12 nM) och uppvisade stamspecifik aktivitet mot hiv-2 (EC_{50} -värden i intervallet 0,91-2,63 nM).

Resistens

In vitro

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

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

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

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

Behandlingsnaiva patienter

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

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

Hos virologiskt suppresserade patienter

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

Hos patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-infektion

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

Korsresistens hos hiv-infekterade behandlingsnaiva eller virologiskt suppresserade patienter

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

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

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

Kliniska data

Hiv-infekterade behandlingsnaiva patienter

I studierna GS-US-292-0104 och GS-US-292-0111 randomiserades patienter i förhållandet 1:1 till att få antingen Genvoya (n = 866) en gång dagligen eller elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofoviridisoproxil (som fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) en gång dagligen.

Genomsnittsåldern var 36 år (intervall 18-76), 85 % var män, 57 % var vita, 25 % var svarta och 10 % var asiater. Nitton procent av patienterna identifierades som latinamerikaner. Genomsnittsvärde för hiv-1-RNA i plasma vid baseline var 4,5 log₁₀ kopior/ml (intervall 1,3-7,0) och 23 % hade virusbelastning > 100 000 kopior/ml vid baseline. Genomsnittsvärde för antal CD4+-celler vid baseline var 427 celler/mm³ (intervall 0-1 360) och 13 % hade antal CD4+-celler < 200 celler/mm³.

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

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

	Vecka 48		Vecka 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Behandlingsskillnad	2,0 % (95 % CI: -0,7 % till 4,7 %)		4,2 % (95 % CI: 0,6 % till 7,8 %)	
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml ^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48 eller 144	4 %	6 %	11 %	16 %
Utsättande av försöksläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Utsättande av försöksläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RNA < 50 kopior/ml ^e	2 %	4 %	9 %	11 %
Avsaknad av data under fönsterperioden men på försöksläkemedel	1 %	< 1 %	1 %	1 %

	Vecka 48		Vecka 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Andel (%) patienter med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml per subgrupp				
Ålder	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 %)
≥ 50 år				
Kön	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Man	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Kvinna				
Ras	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Svart	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Icke-svart				
Virusbelastning vid baseline	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
≤ 100 000 kopior/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
> 100 000 kopior/ml				
Antal CD4+-celler vid baseline	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 %)
≥ 200 celler/mm ³				
Hiv-1-RNA < 20 kopior/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Behandlingsskillnad	0,4 % (95 % CI: -3,0 % till 3,8 %)		5,4 % (95 % CI: 1,5 % till 9,2 %)	

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

^a Fönsterperioden vecka 48 omfattar dag 294 till och med 377; fönsterperioden vecka 144 omfattar dag 966 till och med 1049.

^b I båda studierna stratifierades patienterna efter hiv-1-RNA vid baseline (≤ 100 000 kopior/ml, > 100 000 kopior/ml till ≤ 400 000 kopior/ml eller > 400 000 kopior/ml), efter antal CD4+-celler (< 50 celler/μl, 50-199 celler/μl eller ≥ 200 celler/μl) och efter region (USA eller utanför USA).

^c Omfattar patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under fönsterperioden vecka 48 eller 144; patienter som avbröt tidigt på grund avsaknad eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.

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

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

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

Hiv-1-infekterade virologiskt supprimerade patienter

I studie GS-US-292-0109 utvärderades effekt och säkerhet vid byte från antingen efavirenz (EFV)/emtricitabin (FTC)/tenofoviridisoproxil, FTC/tenofoviridisoproxil plus atazanavir (boostat med antingen kobicistat eller ritonavir), eller E/C/F/TDF till Genvoya i en randomiserad, öppen studie av virologiskt supprimerade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) hiv-1-infekterade vuxna (n = 1 436). Patienter med stabil virussuppression (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) under minst 6 månader, och utan dokumenterad läkemedelsresistens mot någon av komponenterna i Genvoya kunde inkluderas. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till att antingen byta till Genvoya vid baseline (n = 959) eller stå kvar på oförändrad behandling (n = 477). Patienternas genomsnittsålder var 41 år (intervall 21-77), 89 % var män, 67 % var vita och 19 % var svarta. Genomsnittsvärdet vid baseline för antal CD4+-celler var 697 celler/mm³ (intervall 79-1 951). Patienterna stratifierades efter tidigare behandling. Vid screening fick 42 % av patienterna FTC/ tenofoviridisoproxil plus atazanavir (boostat med antingen kobicistat eller ritonavir), 32 % av patienterna fick E/C/F/TDF och 26 % av patienterna fick EFV/FTC/ tenofoviridisoproxil.

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

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

	Vecka 48		Vecka 96	
	Genvoya (n = 959)	Behandling som vid baseline (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Behandling som vid baseline (n = 477)
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml	97 %	93 %	93 %	89 %
Behandlingsskillnad	4,1 % (95 % CI: 1.6 % till 6,7 %, p < 0,001 ^c)		3,7 % (95 % CI: 0,4 % till 7,0 %, p < 0,017 ^c)	
Hiv-1-RNA ≥ 50 kopior/ml^d	1 %	1 %	2 %	2 %
Inga virologiska data under fönsterperioden vecka 48/vecka 96	2 %	6 %	5 %	9 %
Utsättande av försöksläkemedel på grund av biverkning eller dödsfall ^e	1 %	1 %	1 %	3 %
Utsättande av försöksläkemedel av andra skäl och sista tillgängliga hiv-1-RN A < 50 kopior/ml ^f	1 %	4 %	3 %	6 %

	Vecka 48		Vecka 96	
	Genvoya (n = 959)	Behandling som vid baseline (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Behandling som vid baseline (n = 477)
Avsaknad av data under fönsterperioden men på försöksläkemedel	0 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Andel (%) av patienterna med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml per behandling vid baseline				
EFV/FTC/tenofoviridisoproxil	96 %	90 %	90 %	86 %
FTC/tenofoviridisoproxil plus boostat atazanavir	97 %	92 %	92 %	88 %
E/C/F/TDF	98 %	97 %	96 %	93 %

EFV = efavirenz; FTC = emtricitabin

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

- Fönsterperioden vecka 48 omfattar dag 294 till och med 377.
- Fönsterperioden vecka 96 omfattar dag 630 till och med 713.
- P-värde för överlägsenhetstestet som jämförde procentuell virologisk framgång avser CMH-testet stratifierat efter tidigare behandling (EFV/FTC/tenofoviridisoproxil, FTC/tenofoviridisoproxil plus boostat atazanavir, eller E/C/F/TDF).
- Omfattar patienter som hade ≥ 50 kopior/ml under fönsterperioden vecka 48 eller vecka 96; patienter som avbröt tidigt på grund av saknad eller förlust av effekt, patienter som avbröt av andra skäl än biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt och som vid tiden för avbrottet hade ett virusvärde på ≥ 50 kopior/ml.
- Omfattar patienter som avbröt på grund av biverkning eller dödsfall oavsett tidpunkt från dag 1 till och med fönsterperioden om detta ledde till avsaknad av virologiska data vid behandling under den specificerade fönsterperioden.
- Omfattar patienter som avbröt av andra skäl än en biverkning, dödsfall eller avsaknad eller förlust av effekt, t.ex. drog tillbaka sitt samtycke, inte kom på uppföljning osv

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

I studie GS-US-292-0112 utvärderades effekt och säkerhet för Genvoya i en öppen klinisk studie hos 242 hiv-1-infekterade patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ($eGFR_{CG}$: 30-69 ml/min). Patienterna var virologiskt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) i minst 6 månader före bytet till Genvoya. Genomsnittsåldern var 58 år (intervall 24-82), och 63 patienter (26 %) var ≥ 65 år. Sjuttionio procent var män, 63 % var vita, 18 % var svarta och 14 % var asiater. Tretton procent av patienterna identifierades som latinamerikaner. Vid baseline hade 80 patienter (33 %) $eGFR_{CG} < 50$ ml/min och 162 patienter hade $eGFR_{CG} \geq 50$ ml/min. Vid baseline var medianvärdet för $eGFR$ 56 ml/min. Genomsnittsvärde för antal CD4+-celler vid baseline var 664 cells/mm³ (intervall 126-1 813).

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

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

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

Patienter med samtidig hiv-infektion och HBV-infektion

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

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

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

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

Förändringar av mätningar av bentäthet

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

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

Förändringar av mätningar av njurfunktion

I studier på behandlingsnaiva patienter var Genvoya associerat med en mindre påverkan på njursäkerhetsparametrar (mätt efter 144 veckors behandling med beräknad glomerulär filtration enligt

Cockcroft-Gault, och förhållandet protein:kreatinin i urin och efter 96 veckors behandling med förhållandet albumin:kreatinin i urin) jämfört med E/C/F/TDF (se även avsnitt Varningar och försiktighet). Under 144 veckors behandling var det ingen patient som avbröt Genvoya på grund av en behandlingsframkallad njurbiverkning jämfört med 12 patienter som avbröt E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

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

Pediatrisk population

Studie GS-US-292-0106

I studie GS-US-292-0106 utvärderades effekt, säkerhet och farmakokinetik för Genvoya i en öppen studie på behandlingsnaiva ungdomar infekterade med hiv-1 med en ålder på 12 till < 18 år som vägde ≥ 35 kg ($n=50$) i kohort 1, virologiskt suppresserade barn i åldern 7 till < 12 år som vägde > 25 kg ($n=52$) i kohort 2, och virologiskt suppresserade barn i åldern 3 till 9 år som vägde ≥ 14 kg till < 25 kg ($n = 27$) i kohort 3.

Patienter i kohort 1 hade en genomsnittsålder på 15 år (intervall 12-17); 44 % var män, 12 % var asiater och 88 % var svarta. Vid baseline var genomsnittsvärdet för plasma-hiv-1-RNA 4,6 $\log_{10}$ kopior/ml,

medianvärdet för antal CD4+-celler var 456 celler/mm³ (intervall: 95-1 110) och medianvärdet för CD4+% var 23 % (intervall: 7-45 %). Totalt hade 22 % plasma-hiv-1-RNA $> 100\ 000$ kopior/ml vid baseline.

Vid vecka 48 var den virologiska svarsfrekvensen för Genvoya hos behandlingsnaiva ungdomar infekterade med hiv-1 likartad den som setts i studier av behandlingsnaiva vuxna infekterade med hiv-1. Av patienterna behandlade med Genvoya uppnådde 92% (46/50) hiv-1-RNA < 50 kopior/ml. Den genomsnittliga ökningen från baseline av antal CD4+-celler vid vecka 48 var 224 celler/mm³. Tre patienter hade virologisk svikt vid vecka 48. Ingen virologisk resistens mot Genvoya påvisades.

Patienter i kohort 2 hade en genomsnittsålder på 10 år (intervall: 7-11), en genomsnittlig vikt vid baseline på 32 kg (intervall: 26-58); 42 % var män, 25 % asiater och 71 % svarta. Vid baseline var medianvärdet för CD4+ 926 celler/mm³ (intervall: 336-1 611) och medianvärdet för CD4+% var 38 % (intervall: 23-51 %).

Efter byte till Genvoya var 98 % (51/52) av patienterna i kohort 2 fortsatt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) vid vecka 48. Den genomsnittliga förändringen från baseline i CD4+ och procentandel vid vecka 48 var -66 celler/mm³ respektive -0,6 %. En av 52 patienter uppfyllde kriterierna för inkludering i resistensanalyspopulationen vid vecka 48. Ingen framkallad resistens mot Genvoya påvisades vid vecka 48.

Patienter i kohort 3 hade en genomsnittsålder på 6 år (intervall: 3-9), en genomsnittlig vikt vid baseline på 19 kg (intervall: 15-24); 37 % var män, 11 % asiater och 89 % svarta. Vid baseline var medianvärdet för CD4+ 1 061 celler/mm³ (intervall: 383-2 401) och medianvärdet för CD4+% var 37 % (intervall: 24-53 %).

Efter byte till Genvoya var 96 % (26/27) av patienterna i kohort 3 fortsatt suppresserade (hiv-1-RNA < 50 kopior/ml) vid vecka 48. Den genomsnittliga förändringen från baseline i CD4+ och procentandel vid vecka 48 var -179 celler/mm³ respektive 0,2 %. En patient hade virologisk svikt vid vecka 48. Ingen framkallad resistens mot Genvoya påvisades vid vecka 48.

Studie GS-US-292-1515

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

Patienter i studien hade en medianålder på 15 år (intervall: 12-17 år), 64 % var kvinnor och 98 % var svarta. Vid baseline var medianantalet CD4+ celler 742 celler/mm³ (intervall: 255-1246) och medianvärdet för CD4+% var 34 % (intervall: 21-53 %).

Efter byte till Genvoya förblev 90 % (45/50) av patienterna supprimerade (hiv-1 RNA < 50 kopior/ml) vid vecka 48. Den genomsnittliga förändringen från baseline i antalet CD4+ celler och procentandel vid vecka 48 var -43 celler/mm³ respektive -0.1 %. Fem patienter hade virologisk svikt till slutet av studien. Ingen fenotypisk eller genotypisk resistens mot Genvoya påvisades.

Farmakokinetik

Absorption

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

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

Distribution

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

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

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

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

Metabolism

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

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

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

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

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

Eliminering

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

Efter oral administrering av [^{14}C]-kobicistat återfanns 86 % och 8,2 % av dosen i faeces respektive urin. Medianvärdet för terminal halveringstid i plasma för kobicistat efter administrering av E/C/F/TDF är cirka 3,5 timmar och de kobicistatassocierade exponeringarna ger ett C_{trough} för elvitegravir som är 10 gånger högre än proteinbindningsjusterat IC_{95} för vildtyp hiv-1-virus.

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

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

Farmakokinetik i speciella populationer

Ålder, kön och etnicitet

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

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

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

	Ungdomar 12 till < 18 år, ≥ 35 kg					Vuxna				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	KOBI ^a	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	EVG ^e	KOBI ^e	FTC ^e	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•h/ml)	23 840,1 (25,5)	8 240,8 (36,1) ^b	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8) ^c	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; KOBI = kobicistat; FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamidfumarat; TFV = tenofovir

N/A = ej relevant

Data presenteras som genomsnitt (%CV).

a n = 24 ungdomar

b n = 23 ungdomar

c AUC_{last}

d n = 15 ungdomar

e n = 19 vuxna

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

Genomsnittliga exponeringar av elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir och tenofoviralfenamid som uppnåddes hos barn i åldern 8 till < 12 år (> 25 kg; n=23) som fick Genvoya

150 mg/150 mg/200 mg/10 mg i studie GS-US-292-0106 var högre (20-80 %) än de genomsnittliga exponeringarna som uppnåddes hos vuxna (Tabell 6).

Tabell 6: Farmakokinetik för elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir och tenofoviralafenamid hos virologiskt suppresserade barn (8 till < 12 år, > 25 kg) och vuxna

	Barn 8 till < 12 år, > 25 kg					Vuxna				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	KOBI ^a	FTC ^a	TAF ^a	TFV ^a	EVG ^e	KOBI ^e	FTC ^e	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•h/ml)	33 813,9 (57,8) ^b	15 890,7 (51,7) ^c	20 629,2 (18,9) ^b	332,9 ^d (44,8)	440,2 (20,9)	22 797,0 (34,7)	9 459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	3 055,2 (38,7)	2 079,4 (46,7)	3 397,4 (27,0)	313,3 (61,2)	26,1 (20,8)	2 113,1 (33,7)	1 450,3 (28,4)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	370,0 (118,5)	96,0 (168,7)	114,9 (24,1)	N/A	15,1 (24,9)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; KOBI = kobicistat; FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralafenamidfumarat; TFV = tenofovir

N/A = ej relevant

Data presenteras som genomsnitt (%CV).

a n = 23 barn

b n = 22 barn

c n = 20 barn

d AUC_{last}

e n = 19 vuxna

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

Genomsnittliga exponeringar av elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir och tenofoviralafenamid som uppnåddes hos barn i åldern ≥ 2 år (≥ 14 till < 25 kg; n = 27) som fick Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg i studie GS-US-292-0106 var generellt högre (mindre än tvåfaldig) än de genomsnittliga exponeringarna som uppnåddes hos vuxna som fick Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (Tabell 7).

Tabell 7: Farmakokinetik för elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir och tenofoviralafenamid hos virologiskt suppresserade barn (≥ 2 år, ≥ 14 till < 25 kg) och vuxna

	Barn ≥ 2 år, ≥ 14 till < 25 kg					Vuxna				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	KOBI ^a	FTC ^a	TAF ^a	TFV ^a	EVG ^g	KOBI ^g	FTC ^g	TAF ^h	TFV ^h
AUC _{tau} (ng•h/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; KOBİ = kobicistat; FTC = emtricitabin;

TAF = tenofoviralafenamidfumarat; TFV = tenofovir

N/A = ej relevant

Data presenteras som genomsnitt (%CV).

a n = 27 barn

b n = 24 barn

c n = 22 barn

d n = 21 barn

e n = 18 barn

f AUC_{last}

g n = 19 vuxna

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

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt relevanta skillnader i elvitegravirs, kobicistats, tenofoviralafenamids eller tenofovirs farmakokinetik observerades mellan friska frivilliga och patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl > 15 ml/min och < 30 ml/min) i fas 1-studier av kobicistat-boostat elvitegravir respektive av tenofoviralafenamid. I en separat fas 1-studie av enbart emtricitabin, var genomsnittlig, systemisk emtricitabinexponering högre hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) än hos patienter med normal njurfunktion (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Säkerheten hos Genvoya har inte fastställts hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad CrCl $\geq$ 15 ml/min och < 30 ml/min).

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Kliniskt relevanta förändringar av farmakokinetiken för tenofoviralafenamid eller dess metabolit tenofovir har inte observerats hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, är de totala plasmakoncentrationerna av tenofoviralafenamid och tenofovir lägre än

plasmakoncentrationerna som observerats hos patienter med normal leverfunktion. När de korrigerats för proteinbindning, är obundna (fria) plasmakoncentrationer av tenofoviralafenamid vid gravt nedsatt leverfunktion och normal leverfunktion liknande.

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

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

Graviditet och postpartum

Resultaten som rapporterats från en prospektiv studie (IMPAACT P1026s) visade att behandlingar med kobicistat och elvitegravir under graviditeten föranleder lägre exponeringar för elvitegravir och kobicistat (tabell 8).

Tabell 8: Förändringar av farmakokinetiska parametrar från IMPAACT P1026s-studien för elvitegravir och kobicistat hos kvinnor som behandlas med kobicistat och elvitegravir under graviditetens andra och tredje trimester jämfört med parade postpartumdata

Jämförelse med parade postpartumdata, n	Medelförändring i % av elvitegravirs farmakokinetiska parametrar ^a			Medelförändring i % av kobicistats farmakokinetiska parametrar ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ 24 % ^b	↓ 8 %	↓ 81 % ^b	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 60 % ^b
3T/PP, n = 24	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 89 % ^b	↓ 59 % ^b	↓ 38 % ^b	↓ 76 % ^b

2T = andra trimestern; 3T = tredje trimestern; PP = postpartum

a parade jämförelser

b P < 0,10 jämfört med postpartum

Prekliniska uppgifter

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

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

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

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

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

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

Tenofoviralafenamid var inte mutagent eller klastogent i vanliga genotoxicitetsanalyser.

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

En tablett innehåller 150 mg elvitegravir, 150 mg kobicistat, 200 mg emtricitabin och tenofoviralafenamidfumarat motsvarande 10 mg tenofoviralafenamid.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller 58 mg laktos (som monohydrat).

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller 90 mg elvitegravir, 90 mg kobicistat, 120 mg emtricitabin och tenofoviralafenamidfumarat motsvarande 6 mg tenofoviralafenamid.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller 35 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnena

Tablettkärna

Laktos (som monohydrat)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Silikondioxid (E551)
Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Polyetylenglykol (E1521)

Talk (E553b)

Järnoxid gul (E172)

Indigokarmin (E132) (endast Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletter)

Järnoxid svart (E172) (endast Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletter)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett (tablett).

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

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

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmdragerade tabletter

Gröna kapselformade, filmdragerade tabletter med dimensionerna 16 mm x 7 mm, märkta med "GSI" på ena sidan av tabletten och med en brytskåra på andra sidan av tabletten. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Gröna kapselformade, filmdragerade tabletter med dimensionerna 19 mm x 8,5 mm, märkta med "GSI" på ena sidan av tabletten och med "510" på andra sidan av tabletten.

30 tablett(er) burk (fri prissättning), EF

Filmdragerad tablett 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg

Följande produkter har även parallellistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg

