

## Genvoya

### RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

#### VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

Tämä on Genvoya-valmisteen riskienhallintasuunnitelman yhteenvedo, jossa esitetään toimenpiteet, joilla varmistetaan, että Genvoya-valmistetta käytetään mahdollisimman turvallisesti. Katso täältä lisätietoja riskienhallintasuunnitelman yhteenvedoista. Tätä riskienhallintasuunnitelman yhteenvedoa tulisi lukea yhdessä Euroopan julkisen arviointiläusunnon (EPAR) yhteenvedon ja Genvoya-valmisteen valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen kanssa. Ne on julkaistu Fimean verkkosivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

##### VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Genvoya on viruslääke, jolla hoidetaan aikuisia potilaita, joilla on immuunikatoa eli AIDSia aiheuttava ihmisen immuunikatovirus 1 -infektio (HIV-1). HI-virus hyökkää immuunijärjestelmää (elimistön luonnollisia puolustusmekanismeja) vastaan ja heikentää sitä tuhoamalla tietyn tyyppisiä valkosoluja, joita kutsutaan CD4-positiivisiksi T-soluiksi. Nämä solut suojaavat elimistöä bakteerien, virusten ja muiden taudinaiheuttajien aiheuttamilta infektioilta. Jos infektiota ei hoideta, HI-virus lisääntyy ja elimistö alkaa menettää kykyään taistella infektioita ja sairauksia vastaan.

Vuonna 2012 yli 35 miljoonalla oli HIV-tartunta. Määrä oli noussut vuodesta 2011, jolloin tartuntojen määrä oli 34 miljoonaa (joista 860 000 oli todettu Länsi- ja Keski-Euroopassa ja 1,3 miljoonaa Itä-Euroopassa ja Keski-Aasiassa). Vuonna 2012 todettiin noin 2,3 miljoonaa uutta HIV-tartuntaa. Vuonna 2012 AIDSiin kuoli 1,6 miljoonaa ihmistä ja näistä 7 600 kuolemantapausta todettiin Länsi- ja Keski-Euroopassa ja 91 000 Itä-Euroopassa ja Keski-Aasiassa.

HIV-infektiota ei voida parantaa, mutta varhaisessa vaiheessa aloitettu tehokas hoito saattaa vähentää HI-viruksen määrää veressä ja pitää sen vähäisenä, jolloin potilaat pysyvät terveempinä ja elävät pidempään. Resistenssi HIV-lääkkeille saattaa olla ongelma. Niinpä saattaa olla, että ajan myötä tietty lääkeyhdistelmä ei enää pidä HI-virusta kunnolla hallinnassa, jolloin hoitoa saatetaan joutua muuttamaan. Hoitoa saatetaan joutua muuttamaan myös haittavaikutusten vuoksi.

##### VI.2.2 Yhteenvedo hoidon hyödyistä

Genvoya-valmisteen vaikuttavat aineet ovat elvitegraviiri, kobisistaatti, emtrisitabiini ja tenofoviirialafenamidi.

Genvoya-valmistetta tutkittiin kahdessa päätutkimuksessa, joihin osallistui 1 733 potilasta, joilla oli aikaisemmin hoitamaton HIV-1-infektio. Kummassakin tutkimuksessa Genvoya-valmistetta verrattiin toiseen viruslääkkeeseen, jonka vaikuttavat aineet olivat elvitegraviiri, kobisistaatti, emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili. Tärkein tehon mittari perustui HIV-1-virusmäärän vähenemiseen veressä. Potilaan katsottiin saaneen vasteen hoitoon, jos virusmäärä potilaan veressä oli alle 50 HIV-1 RNA -kopiota/ml.

48 viikon kuluttua noin 90 % potilaista, jotka olivat saaneet Genvoya-valmistetta (800 potilasta 866 potilaasta) tai vertailuvalmistetta (784 potilasta 867 potilaasta), oli saanut vasteen hoitoon.

Näyttöä tukevassa tutkimuksessa tehokasta HIV-hoitoa saaneet potilaat joko jatkoivat aiempaa hoitoaan tai vaihtoivat Genvoya-valmisteseen. 48 viikon kuluttua 97 %:lla Genvoya-valmisteseen vaihtaneista potilaista (932 potilaalla 959 potilaasta) ja 93 %:lla tavanomaista hoitoaan jatkaneista potilaista (444 potilaalla 477 potilaasta) virusmäärä oli alle 50 kopiota/ml.

Toisessa tutkimuksessa Genvoya-valmistetta annettiin 12–18-vuotiaille nuorille, joiden HIV-1-infektiota ei ollut aiemmin hoidettu. 90 %:lla potilaista (45 potilaalla 50 potilaasta) virusmäärä oli 24 viikon kuluttua pienentynyt alle 50 kopioon/ml.

### VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Lääkeresistenssin kehittyminen vuoden mittaisen Genvoya-hoidon aikana oli harvinaista. Genvoya-valmisteen pitempiaikaisesta käytöstä on tällä hetkellä vain vähän tietoa. Genvoya-valmisteen tehosta HIV-infektion hoidossa ei ole myöskään olemassa lainkaan tai on vain vähän tietoa seuraavien potilasryhmien osalta: raskaana olevat naiset, imettävät naiset, potilaat, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, potilaat, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta, potilaat, joilla on sydämen rytmihäiriöitä, ja potilaat, joilla on sekä HIV- että hepatiitti C -virusinfektio. Ei ole näyttöä siitä, että Genvoya-valmisteen teho millään tavoin eroaisi kaikissa näissä potilasryhmissä Genvoya-valmisteen päätutkimuksissa saatuihin tuloksiin nähden.

### VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

#### Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Enkäistävyys
Maksavaivat (hepatiitin paheneminen) potilailla, joilla on sekä HIV-1- että hepatiitti B -virusinfektio (HBV) ja jotka lopettavat Genvoya-hoidon	Genvoya-valmisteen vaikuttavat aineet emtrisitabiini ja tenofoviiralafenamidi tehoavat myös hepatiitti B -virusinfektioon. Genvoya-hoidon lopettaminen potilailla, joilla on myös hepatiitti B -virusinfektio, saattaa pahentaa maksavaivoja (hepatiitin paheneminen).	Riskiä voidaan pienentää lopettamalla Genvoya-hoito vasta potilaan keskusteltua lääkärin kanssa, aloittamalla hepatiitti B -virusinfektion hoito, jos Genvoya-hoito lopetetaan, ja tarkkailemalla potilasta maksavaivojen pahenemisen varalta, jos hoito lopetetaan.  Potilaita, joilla on HIV- ja hepatiitti B -virusinfektio ja jotka lopettavat Genvoya-hoidon, on tarkkailtava kliinisesti ja laboratoriokokein useita kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen.

#### Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Itsemurha-ajatukset ja -yritykset potilailla, joilla on ollut masennusta tai	Tällä hetkellä ei ole tarpeeksi näyttöä osoittamaan, että Genvoya-valmiste aiheuttaa itsemurha-ajatuksia tai -yrityksiä. Joihinkin elvitegraviiria vaikuttavana aineena sisältäviin HIV-

Riski	Mitä tiedetään
psyykkisiä ongelmia ennen Genvoya-hoidon aloittamista	lääkkeisiin liittyy muihin HIV-lääkkeisiin verrattuna hieman suurempi itsemurha-ajatusten tai -yritysten esiintyvyys.
Munuaisvaivat	Genvoya sisältää tenofoviiralafenamidia. Tenofoviirin toista muotoa, tenofoviirisoproksiilia, sisältävällä lääkkeellä toteutettuun hoitoon on liittynyt munuaisvaurioita. Tenofoviirin pitoisuus veressä on yli 90 % pienempi Genvoya-valmisteella kuin tenofoviirisoproksiilia sisältävillä lääkkeillä. Kliiniset tutkimukset osoittavat, että Genvoya-valmisteella on vähän tai ei lainkaan vaikutusta munuaisten toimintaan (mukaan lukien potilaat, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta) verrattuna tenofoviirisoproksiilia sisältäviin lääkkeisiin, jotka heikentävät munuaisten toimintaa. Tutkimukset viittaavat myös siihen, että munuaisten toiminta parani, kun tenofoviirisoproksiilia sisältävä valmiste vaihdettiin Genvoya-valmisteeseen. Kliinisissä tutkimuksissa Genvoya-valmisteella hoidetuilla potilailla ei todettu munuaisvaurioita.
Luustovaivat	HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen saattaa ilmetä luiden ohenemista (luun mineraalitiheyden [BMD] pienenemistä). Eniten luun mineraalitiheys pieneni käytettäessä tenofoviirisoproksiilia sisältäviä valmisteita. Luun mineraalitiheys pieneni Genvoya-hoidon aloituksen jälkeen samalla tavalla kuin aloitettaessa hoitoa muilla HIV-lääkkeillä, jotka eivät sisällä tenofoviirisoproksiilia. Kahdessa erillisessä tutkimuksessa luun mineraalitiheys suureni myös vaihdettaessa tenofoviirisoproksiilia sisältävistä valmisteista Genvoya-valmisteeseen. Tenofoviirisoproksiilin haitalliset vaikutukset munuasiin on liitetty luun lujuuden pienenemiseen (luukipu ja joskus luunmurtumat). Genvoya-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yhdelläkään potilaalla ei kuitenkaan todettu munuaisvaurioita.
Silmävaivat (tulehdus silmän takaosassa)	Joillakin suurilla annoksilla Genvoya-valmisteen sisältämää tenofoviiralafenamidia saaneilla koirilla ilmeni tulehdusta silmän takaosassa. Tätä haittavaikutusta ei esiintynyt pienempiä annoksia saaneilla eläimillä tai muissa eläinkokeissa. Tätä haittavaikutusta ei myöskään ole ilmoitettu ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa.
Lipoatrofia (ihonalaisen rasvakudoksen häviäminen)	Joidenkin vanhojen HIV-lääkkeiden käyttöön on liittynyt lipoatrofiaa. Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että lipoatrofia on epätodennäköinen Genvoya-hoitoa saavilla potilailla.
Lääkkeet, joita ei koskaan pidä ottaa Genvoya-valmisteen kanssa	Seuraavia lääkkeitä ei koskaan pidä ottaa Genvoya-valmisteen kanssa, sillä Genvoya saattaa estää niiden hajoamista ja siten lisätä niiden pitoisuutta elimistössä, mikä saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia:  alfutsosiini amiodaroni, kinidiini dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini sisapridi lovastatiini, simvastatiini pimotsidi

Riski	Mitä tiedetään
	<p>sildenafilii, jota käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon midatsolaami (suun kautta otettava), triatsolaami</p> <p>Seuraavia lääkkeitä ei koskaan pidä ottaa Genvoya-valmisteen kanssa, sillä ne saattavat pienentää kobisistaatin ja elvitegraviirin pitoisuutta veressä, mikä voi aiheuttaa elvitegraviirin tehon heikkenemisen ja johtaa resistenssiin elvitegraviirille:</p> <p>karbamatsipiini, fenobarbitaali, fenytoiini rifampisiini mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>, rohdosvalmiste)</p>
Tenofoviirin yliannostus käytettäessä tahattomasti Genvoya-valmistetta tenofoviirisoprosiilia sisältävän lääkkeen kanssa	Tenofoviirisoprosiiliin verrattuna tenofoviiralafenamidi johtaa pienempiin tenofoviiripitoisuuksiin veressä, mikä tarkoittaa, että tenofoviiralafenamidilla on pienempi haittavaikutusten riski. Kun Genvoya-valmistetta otetaan tenofoviirisoprosiilia sisältävän lääkkeen kanssa, sillä odotetaan olevan vähäinen vaikutus tenofoviirin määrään veressä verrattuna siihen, että tenofoviirisoprosiilia otetaan ainoana lääkkeenä. Genvoya-valmistetta ei kuitenkaan pidä käyttää yhdessä hepatiitti B -virusinfektion hoitoon tarkoitettujen tenofoviirisoprosiilia sisältävien lääkkeiden kanssa.

#### Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Genvoya-valmisteen pitkäaikaisesta käytöstä HIV-1-infektiota sairastaville aikuisille ja nuorille on vain vähän tietoa	Genvoya oli hyvin siedetty aikuisilla 1–3 vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa ja nuorilla yli 6 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa. Käynnissä olevista kliinisistä tutkimuksista saadaan lisätietoa Genvoya-valmisteen pitkäaikaisturvallisuudesta.
Tietoa on vain vähän lääkkeen käytöstä 6–12-vuotiaille potilaille	Genvoya-valmisteen käyttöä alle 12-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat ja koska annostusta ja annosväliä ei voida säätää. Emtriva (emtrisitabiini) on HIV-1-infektion hoitoon hyväksytty lääke pikkulapsille, lapsille ja nuorille (4 kuukauden iästä lähtien).
Tietoa on vain vähän lääkkeen käytöstä raskaana oleville ja imettäville naisille	Genvoya-valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Emtrisitabiinin käytöstä raskaana oleville naisille on saatu paljon tietoa, jonka mukaan emtrisitabiinilla ei ole haitallisia vaikutuksia sikiöön. Genvoya-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, elleivät potilas ja potilaan lääkäri päättä, että sen käyttö on välttämätöntä.
Tietoa on vain vähän lääkkeen käytöstä potilaille, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta	Emtrisitabiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Ei tiedetä, erittykö elvitegraviiri, kobisistaatti tai tenofoviiralafenamidi ihmisen rintamaitoon. HIV-infektiota sairastaville naisille ei suositella imettämistä, sillä HIV saattaa siirtyä rintamaidosta lapseen.
Tietoa on vain vähän lääkkeen käytöstä potilaille, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta	Potilaat, joilla oli lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta, sekä potilaat, joiden munuaiset toimivat normaalisti, sietivät Genvoya-valmistetta hyvin. Genvoya-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt

Riski	Mitä tiedetään
	munuaisten toiminta.
Tietoa on vain vähän lääkkeen käytöstä potilaille, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta	Genvoya-valmisteen vaikuttavia aineita elvitegraviiria, kobisistaattia ja tenofoviirialafenamidia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta. Elvitegraviirin, kobisistaatin ja tenofoviirialafenamidin annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta.
Tietoa on vain vähän käytöstä potilaille, joilla on sydämen rytmihäiriöitä	Kliiniset tutkimukset kobisistaattia sisältävillä lääkkeillä, kuten Genvoya-valmisteella, eivät ole osoittaneet kobisistaattiin liittyvän sydänvaivojen riskiä. Kobisistaattia ei ole tutkittu potilailla, jolla oli merkittäviä sydämen rytmihäiriöitä ennen tutkimuksessa aloittamista.
Tietoa on vain vähän lääkkeen käytöstä sekä HIV- että hepatiitti C -virusinfektioita sairastaville potilaille	Tietoa ei tällä hetkellä ole Genvoya-valmisteen käytöstä HIV-infektiota sairastaville potilaille, joilla on myös hepatiitti C -virusinfektio.
Tietoa on vain vähän lääkeresistenssistä Genvoya-valmisteen pitkäaikaiskäytössä	Lääkeresistenssin kehittyminen yhden vuoden mittaisen Genvoya-hoidon aikana oli harvinaista.
Tietoa on vain vähän lääkkeiden yhteisvaikutuksista	Kun Genvoya-valmistetta annetaan samanaikaisesti joidenkin lääkkeiden kanssa, se saattaa vaikuttaa näiden lääkkeiden pitoisuuteen veressä, kun taas toiset lääkkeet saattavat vaikuttaa Genvoya-valmisteen jonkin vaikuttavan aineen pitoisuuteen veressä.

### VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

### VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

#### Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
Tutkimus GS-US-292-0104 (kliininen interventiotutkimus)	Arvioida Genvoya-valmisteen turvallisuutta verrattuna toiseen HIV-lääkkeeseen,	<i>Tärkeä mahdollinen riski:</i> Itsemurha-ajatukset ja -yritykset	Aloitettu	Q3 2016 (2-vuotisraportti) Q3 2017 (3-vuotisraportti)

	Stribild-valmisteeseen, kahden vuoden aikana aikuisilla, joiden HIV-infektiota ei aiemmin ole hoidettu HIV-lääkkeillä	potilailla, joilla on ollut masennusta tai psyykkisiä ongelmia ennen Genvoya-hoidon aloittamista <i>Puuttuvat tiedot:</i> Genvoya-valmisteen pitkäaikaiskäyttö		
Tutkimus GS-US292-0111 (kliininen interventiotutkimus)	Arvioida Genvoya-valmisteen turvallisuutta verrattuna toiseen HIV-lääkkeeseen, Stribild-valmisteeseen, kahden vuoden aikana aikuisilla, joiden HIV-infektiota ei aiemmin ole hoidettu HIV-lääkkeillä	<i>Tärkeä mahdollinen riski:</i> Itsemurha-ajatukset ja -yritykset potilailla, joilla on ollut masennusta tai psyykkisiä ongelmia ennen Genvoya-hoidon aloittamista <i>Puuttuvat tiedot:</i> Genvoya-valmisteen pitkäaikaiskäyttö	Aloitettu	Q3 2016 (2-vuotisraportti) Q3 2017 (3-vuotisraportti)
Retroviruslääkityksen raskauden aikaista käyttöä koskeva rekisteri (havainnoiva tutkimus)	Kerätä tietoa synnynnäisistä poikkeavuuksista potilailla, jotka ovat käyttäneet HIV-lääkkeitä, kuten Genvoya-valmisteen vaikuttavia aineita, raskauden aikana	<i>Puuttuvat tiedot:</i> Käyttö raskaana oleville naisille	Aloitettu	Väliraportit on liitettävä Genvoya-valmistetta koskeviin määräajoin julkaistaviin turvallisuusraportteihin (PSUR)
<i>In vitro</i> -tutkimus tenofoviiralafenamidin ja ksantiinioksidaasin estäjien samanaikaisen käytön mahdollisista merkittävistä vaikutuksista tenofoviirin pitoisuuteen plasmassa	Saada tietoa Genvoya-valmisteen ja ksantiinioksidaasin estäjien mahdollisista yhteisvaikutuksista	<i>Puuttuvat tiedot:</i> Lääkkeiden yhteisvaikutukset	Suunniteltu	Q3 2016 (loppuraportti)

## Myyntiluvan ehtoissa mainitut tutkimukset

### VI.2.7 Yhteenvedo riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Ei oleellinen.

Tämä yhteenveto on päivitetty viimeksi lokakuussa 2015.