

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg филмирани таблетки.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 150 mg елвитегравир (elvitegravir), 150 mg кобицистат (cobicistat), 200 mg емтрицитабин (emtricitabine) и тенофовир алафенамид фуемарат (tenofovir alafenamide fumarate), съответстващи на 10 mg тенофовир алафенамид.

### Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 61 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Зелена филмирана таблетка с форма на капсула с размери 19 mm x 8,5 mm, с вдлъбнато релефно означение "GSI" от едната страна на таблетката и "510" от другата страна на таблетката.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Genvoya е показан за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) без известни мутации, свързани с резистентност към класа „интегразни инхибитори“, емтрицитабин или тенофовир, както следва :

- При възрастни и юноши на възраст от 12 години и с телесно тегло най-малко 35 kg
- При деца на възраст от 6 години и с телесно тегло най-малко 25 kg, за които алтернативните схеми са неподходящи поради токсичност.

Вижте точки 4.2, 4.4 и 5.1.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекциите.

#### Дозировка

*Възрастни и педиатрични пациенти на възраст на и над 6 години, с тегло най-малко 25 kg.*  
Да се приема по една таблетка веднъж дневно с храна.

Ако пациентът пропусне една доза Genvoya в рамките на 18 часа от обичайното време за приемането ѝ, той трябва да приеме Genvoya с храна възможно най-скоро и да продължи по

обичайната схема на прилагане. Ако пациент пропусне една доза Genvoya с повече от 18 часа, той не трябва да приема пропуснатата доза, а да продължи по обичайната схема на прилагане.

Ако пациентът повърне в рамките на 1 час след приема на Genvoya, трябва да се приеме друга таблетка.

#### *Старческа възраст*

Не се налага адаптиране на дозата на Genvoya при пациенти в старческа възраст (вж. точки 5.1 и 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага адаптиране на дозата на Genvoya при възрастни или юноши (на възраст най-малко 12 години и с тегло най-малко 35 kg) с изчислен креатининов клирънс (CrCl)  $\geq 30$  ml/min.

Липсват данни за да се направят препоръки за дозировката при деца на възраст под 12 години с бъбречно увреждане.

Не трябва да се започва лечение с Genvoya при пациенти с изчислен CrCl  $< 30$  ml/min, тъй като има ограничени данни за употребата на Genvoya в тази популация (вж. точки 5.1 и 5.2).

Genvoya трябва да се прекрати при пациенти с изчислен CrCl, който спада под 30 ml/min по време на лечение (вж. точки 5.1 и 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага адаптиране на дозата на Genvoya при пациенти с леко (Child-Pugh клас А) или умерено (Child-Pugh клас В) чернодробно увреждане. Genvoya не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас С); затова Genvoya не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Genvoya при деца на възраст под 6 години или с тегло  $< 25$  kg, все още не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Genvoya трябва да се приема перорално, веднъж дневно с храна (вж. точка 5.2). Филмираните таблетки не трябва да се дъвчат или разтрошават. При пациентите, които не могат да глътнат таблетката цяла, таблетката може да бъде разделена наполовина и двете половинки да се приемат една след друга, за да се гарантира приемането на пълната доза.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с лекарствени продукти, чийто клирънс силно зависи от СУРЗА и при които повишените плазмени концентрации са свързани със сериозни или животозастрашаващи нежелани реакции, е противопоказано. Поради това Genvoya не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, които включват, но не се ограничават до следните (вж. точки 4.4 и 4.5):

- алфа 1-адренорецепторни антагонисти: алфузозин
- антиаритмични средства: амиодарон, хинидин
- производни на моравото рогче: дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин
- средства, повлияващи мотилитета на стомашно-чревния тракт: цизаприд
- инхибитори на HMG Co-A редуктазата: ловастатин, симвастатин

- невротлептици/антипсихотици: пимозид, луразидон
- инхибитори на PDE-5: силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония
- седативни/сънотворни средства: приложен перорално мидазолам, триаололам

Противопоказано е едновременното приложение с лекарствени продукти, които са силни индуктори на CYP3A, поради опасност от загуба на вирусологичен отговор и възможна резистентност към Genvoya. Поради това Genvoya не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, които включват, но не се ограничават до следните (вж. точки 4.4 и 4.5):

- антиконвулсанти: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин
- антимикобактериални средства: рифампицин
- растителни продукти: жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Едновременното приложение с дабигатран етексилат, субстрат на Р-гликопротеин (P-gp), е противопоказано (вж. точка 4.5).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

##### Пациенти с HIV, коинфектирани с вируса на хепатит В или С

Пациентите с хронична инфекция с хепатит В или С, лекувани с антиретровирусна терапия, имат повишен риск за развитие на тежки и потенциално фатални нежелани чернодробни реакции.

Безопасността и ефикасността на Genvoya при пациенти, коинфектирани с HIV-1 и вируса на хепатит С (HCV), не са установени.

Тенофовир алафенамид е активен срещу вируса на хепатит В (HBV). Прекратяването на лечението със Genvoya при пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, може да е свързано с тежко обостряне на хепатита. При пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, при които се прекратява лечението със Genvoya, трябва да се следят внимателно клиничните и лабораторни показатели в продължение на поне няколко месеца след спиране на лечението.

##### Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на Genvoya при пациенти с налични значими чернодробни нарушения не са установени.

При пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, вкл. активен хроничен хепатит, има повишена честота на отклоненията в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) и състоянието им трябва да се следи в съответствие със стандартната практика. Ако при такива пациенти има доказателство за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на лечението.

##### Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на

липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

### Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е най-добре изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

### Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и когато е необходимо да се приложи лечение.

Има съобщения и за поява на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимуен хепатит) на фона на имунната реактивация; времето до началото им, обаче, варира значително и тези събития могат да настъпят месеци след започване на лечението.

### Опортюнистични инфекции

При пациенти, приемащи Genvoya или друга антиретровирусна терапия, може да продължат да се развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на инфекцията с HIV и затова пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със заболявания, свързани с HIV.

### Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), има съобщения за случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

### Нефротоксичност

Не може да се изключи потенциален риск от нефротоксичност, получаващ се от хронична експозиция на ниски нива тенофовир, поради приема на дози тенофовир алафенамид (вж. точка 5.3).

## Едновременно приложение на други лекарствени продукти

Някои лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно с Genvoa (вж. точки 4.3 и 4.5).

Genvoa не трябва да се прилага едновременно с други антиретровирусни лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Genvoa не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир алафенамид, тенофовир дизопроксил, ламивудин или адефовир дипивоксил, използвани за лечение на инфекция с HBV (вж. точка 4.5).

### *Изисквания към контрацепцията*

Пациентките с детероден потенциал трябва да използват или хормонален контрацептивен препарат, съдържащ поне 30 µg етинилестрадиол и съдържащ дроспиренон или норгестимат като прогестоген, или трябва да използват алтернативен надежден метод за контрацепция (вж. точки 4.5 и 4.6). Употребата на Genvoa с перорални контрацептиви, съдържащи други прогестогени, трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Очаква се плазмените концентрации на дроспиренон да се повишат след едновременно приложение с Genvoa и се препоръчва клинично наблюдение поради риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.5).

## Педиатрична популация

В клинично проучване (GS-US-292-0106), в което Genvoa е прилаган на 23 педиатрични пациенти, инфектирани с HIV-1, със средна възраст 10 години (диапазон 8 до 11 години), средните експозиции на елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин, тенофовир и тенофовир алафенамид са по-високи (20 до 80%) от средните експозиции, постигнати при възрастни (вж. точки 4.1 и 5.2).

## Помощни вещества

Genvoa съдържа лактоза монохидрат. Следователно, пациентите с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Genvoa не трябва да се прилага едновременно с други антиретровирусни лекарствени продукти. Затова не се предоставя информация за междулекарствените взаимодействия с други антиретровирусни продукти (включително ПИ и не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза [ННИОТ]) (вж. точка 4.4). Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Genvoa не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, съдържащи тенофовир алафенамид, тенофовир дизопроксил, ламивудин или адефовир дипивоксил, използвани за лечение на инфекция с HBV.

## Елвитегравир

Елвитегравир се метаболизира основно от CYP3A, и лекарствени продукти, които индуцират или инхибират CYP3A могат да повлияят върху експозицията на елвитегравир.

Едновременното приложение на Genvoa с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A, може да доведе до понижени плазмени концентрации на елвитегравир и намален терапевтичен ефект на Genvoa (вж. “Противопоказано едновременно приложение” и точка 4.3).

Елвитегравир може да има потенциала да индуцира CYP2C9 и/или индуцируеми уридин дифосфат глюкуронозилтрансфераза (UGT) ензими; като такъв той може да намали плазмените концентрации на субстратите на тези ензими.

## Кобицистат

По своя механизъм на действие кобицистат представлява силен инхибитор на CYP3A, както и негов субстрат. Кобицистат също така е слаб инхибитор на CYP2D6 и се метаболизира в малка степен от него. Лекарствените продукти, които инхибират CYP3A, могат да намалят клирънса на кобицистат, което води до повишени плазмени концентрации на кобицистат.

Лекарствените продукти, които силно зависят от метаболизма на CYP3A и имат интензивен first pass метаболизъм, са най-податливи на големи повишения на експозицията, когато се прилагат едновременно с кобицистат (вж. “Противопоказано едновременно приложение” и точка 4.3).

Кобицистат е инхибитор на следните транспортери: P-gp, протеин на резистентност на рак на гърдата (*breast cancer resistance protein*, BCRP), органичен анионен транспортен полипептид (*organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1 и OATP1B3. Едновременното прилагане с лекарствени продукти, които са субстрати на P-gp, BCRP, OATP1B1 и OATP1B3 може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези продукти.

## Емтрицитабин

*In vitro* и клинични фармакокинетични проучвания за междупрекарствени взаимодействия са показали, че потенциалът за CYP-медиирани взаимодействия, включващи емтрицитабин, с други лекарствени продукти, е нисък. Едновременното приложение на емтрицитабин с лекарствени продукти, които се елиминират чрез активна тубулна секреция, може да повиши концентрациите на емтрицитабин, и/или на прилагания едновременно лекарствен продукт. Лекарствени продукти, които понижават бъбречната функция, могат да повишат концентрациите на емтрицитабин.

## Тенофовир алафенамид

Тенофовир алафенамид се транспортира от P-gp и BCRP. Лекарствените продукти, които силно влияят върху активността на P-gp и BCRP, могат да доведат до промени в абсорбцията на тенофовир алафенамид. Въпреки това, при едновременно приложение с кобицистат на Genvoa, се постига почти максимално инхибиране на P-gp от кобицистат, което води до повишена наличност на тенофовир алафенамид с експозиции, сравними с тези на тенофовир алафенамид 25 mg, приложен самостоятелно. Ето защо експозициите на тенофовир алафенамид след приложение на Genvoa не се очаква да се повишат допълнително при употреба в комбинация с друг инхибитор P-gp и/или BCRP (напр. кетоконазол). Въз основа на данни от едно *in vitro* проучване, едновременното прилагане на тенофовир алафенамид и инхибитори на ксантин оксидазата (напр. фебуксостат) не би повишило системната експозиция на тенофовир *in vivo*. *In vitro* и клинични фармакокинетични проучвания за междупрекарствени взаимодействия са показали, че потенциалът за CYP-медиирани взаимодействия, включващи тенофовир алафенамид, с други лекарствени продукти, е нисък. Тенофовир алафенамид не е инхибитор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6. Тенофовир алафенамид не е инхибитор или индуктор на CYP3A *in vivo*. Тенофовир алафенамид е субстрат на OATP *in vitro*. Инхибиторите на OATP и BCRP включват циклоспорин.

## Противопоказано едновременно приложение

Едновременното приложение на Genvoa и някои лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP3A може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези продукти, които се свързват с опасност от сериозни или животозастрашаващи нежелани реакции като периферен вазоспазъм или исхемия (напр. дихидроерготамин, ерготамин, ергометрин) или миопатия, включително рабдомиолиза (напр. симвастатин, ловастатин), или удължена или засилена седация или респираторна депресия (напр. перорално приложен мидазолам или триазолам). Едновременното приложение на Genvoa и други лекарствени

продукти, които се метаболизират основно от СYP3A като напр. амиодарон, хинидин, цизаприд, пимозид, луразидон, алфузозин и силденафил за белодробна артериална хипертония е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на Genvoya и някои лекарствени продукти, които индуцират СYP3A като жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин може да доведе до значимо понижени плазмени концентрации на кобицистат и елвитегравир и като следствие до загуба на терапевтичния ефект и развитие на резистентност (вж. точка 4.3).

#### Други взаимодействия

Кобицистат и тенофовир алафенамид не са инхибитори на човешки UGT1A1 *in vitro*. Не е известно дали кобицистат, емтрицитабин или тенофовир алафенамид са инхибитори на други UGT ензими.

Взаимодействия между съставките на Genvoya с евентуално едновременно прилагани лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 по-долу (повишаването е отбелязано с “↑”, понижаването с “↓”, липсата на промяна с “↔”). Описаните взаимодействия се базират на проучвания, проведени с Genvoya или със съставките на Genvoya (елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин и тенофовир алафенамид) като отделни лекарствени продукти и/или в комбинация, или са потенциални междулекарствени взаимодействия, които може да възникнат със Genvoya.

**Таблица 1: Взаимодействия между отделните съставки на Genvoya и други лекарствени продукти**

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Препоръки относно едновременното приложение със Genvoya
<b>АНТИИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА</b>		
<b>Противогъбични средства</b>		
Кетоконазол (200 mg два пъти дневно)/Елвитегравир (150 mg един път дневно) <sup>2</sup>	Елвитегравир: AUC: ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 67% C <sub>max</sub> : ↔  Възможно е концентрациите на кетоконазол и/или кобицистат да се повишат при едновременно приложение със Genvoya.	При едновременно приложение със Genvoya максималната дневна доза кетоконазол не трябва да надвишава 200 mg на ден. Препоръчва се повишено внимание и клинично проследяване при едновременно приложение.
Итраконазол <sup>3</sup> Вориконазол <sup>3</sup> Позаконазол <sup>3</sup> Флуконазол	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.  Възможно е концентрациите на итраконазол, флуконазол и позаконазол да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.  Възможно е концентрациите на вориконазол да се повишат или понижат при едновременно приложение със Genvoya.	Необходимо е клинично проследяване при едновременно приложение със Genvoya. При едновременно приложение със Genvoya максималната дневна доза итраконазол не трябва да надвишава 200 mg на ден.  Препоръчва се оценка на съотношението полза/риск, за да се оправдае употребата на вориконазол със Genvoya.



Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Препоръки относно едновременното приложение със Genvoya
<b>Антимикробактериални средства</b>		
Рифабутин (150 mg през ден)/ Елвитегравир (150 mg един път дневно)/Кобицистат (150 mg един път дневно)	<p>Едновременното приложение на рифабутин, силен индуктор на CYP3A, може значимо да понижи плазмените концентрации на кобицистат и елвитегравир, което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект и развитие на резистентност.</p> <p>Рифабутин: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>25-О-дезацетилрифабутин: AUC: ↑ 525% C<sub>min</sub>: ↑ 394% C<sub>max</sub>: ↑ 384%</p> <p>Елвитегравир: AUC: ↓ 21% C<sub>min</sub>: ↓ 67% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Кобицистат: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 66% C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Не се препоръчва едновременното приложение на Genvoya и рифабутин.</p> <p>Ако е необходимо комбинирането им, препоръчителната доза рифабутин е 150 mg 3 пъти седмично в определени дни (напр. понеделник-сряда-петък). Препоръчва се по-стриктно следене за свързани с рифабутин нежелани реакции, включително неутропения и увеит, поради очаквано повишаване на експозицията на дезацетилрифабутин. Не е проучено допълнително понижаване на дозата на рифабутин. Трябва да се има предвид, че прием два пъти седмично на доза от 150 mg може да не осигурява оптимална експозиция на рифабутин, водейки до риск от резистентност към рифабутин и неуспех на лечението.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Препоръки относно едновременното приложение със Genvoya
<b>Анти-хепатит С вирусни лекарствени продукти</b>		
<p>Ледипасвир (90 mg един път дневно)/Софосбувир (400 mg един път дневно)/Елвитегравир (150 mg един път дневно)/Кобицистат (150 mg един път дневно)/Емтрицитабин (200 mg един път дневно)/Тенофовир алафенамид (10 mg един път дневно)<sup>5</sup></p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↑ 79% C<sub>min</sub>: ↑ 93% C<sub>max</sub>: ↑ 65%</p> <p>Софосбувир: AUC: ↑ 47% C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↑ 28%</p> <p>Метаболит на софосбувир GS-566500: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Метаболит на софосбувир GS-331007: AUC: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 66% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Елвитегравир: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 46% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Кобицистат: AUC: ↑ 53% C<sub>min</sub>: ↑ 225% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир алафенамид: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Не се налага адаптиране на дозата на ледипасвир/софосбувир и Genvoya при едновременно приложение.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Препоръки относно едновременното приложение със Genvoya
Софосбувир (400 mg веднъж дневно)/Велпатасвир (100 mg веднъж дневно)/Елвитегравир (150 mg един път дневно)/Кобицистат (150 mg един път дневно)/Емтрицитабин (200 mg един път дневно)/Тенофовир алафенамид (10 mg един път дневно) <sup>5</sup>	<p>Софосбувир: AUC: ↑ 37% C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Метаболит на софосбувир GS-331007: AUC: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 58% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↑ 50% C<sub>min</sub>: ↑ 60% C<sub>max</sub>: ↑ 30%</p> <p>Елвитегравир: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Кобицистат: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 103% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир алафенамид: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↓ 20%</p>	Не се налага адаптиране на дозата на софосбувир/велпатасвир и Genvoya при едновременно приложение.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Препоръки относно едновременното приложение със Genvoya
<p>Софосбувир/Велпатасвир/Воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg един път дневно)<sup>7</sup>/Елвитегравир (150 mg един път дневно)/Кобицистат (150 mg един път дневно)/Емтрицитабин (200 mg един път дневно)/Тенофовир алафенамид (10 mg един път дневно)<sup>5</sup></p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↑ 27%</p> <p>Метаболит на софосбувир GS-331007: AUC: ↑ 43% C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 46% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Воксилапревир: AUC: ↑ 171% C<sub>min</sub>: ↑ 350% C<sub>max</sub>: ↑ 92%</p> <p>Елвитегравир: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 32% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Кобицистат: AUC: ↑ 50% C<sub>min</sub>: ↑ 250% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Емтрицитабин: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир алафенамид: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p>	<p>Не се налага адаптиране на дозата на софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и Genvoya при едновременно приложение.</p>
<p>Боцепревир</p>	<p>Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.</p>	<p>Едновременното приложение с боцепревир има потенциал да повлияе отрицателно върху интрацелуларното активиране и клиничната антивирусна ефикасност на тенофовир алафенамид, по тази причина едновременно приложение на Genvoya и боцепревир не се препоръчва.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Препоръки относно едновременното приложение със Genvoya
<b>Макролидни антибиотици</b>		
Кларитромицин	<p>Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.</p> <p>Възможно е концентрациите на кларитромицин и/или кобицистат да бъдат променени при едновременно приложение със Genvoya.</p>	<p>Дозировката на кларитромицин трябва да е на базата на CrCl на пациента, като се вземе предвид ефекта на кобицистат върху CrCl и серумния креатинин (вж. точка 4.8).</p> <p>Пациенти с CrCl по-голям или равен на 60 ml/min: Не се налага адаптиране на дозата на кларитромицин.</p> <p>Пациенти с CrCl между 30 ml/min и 60 ml/min: Дозата на кларитромицин трябва да се намали с 50%.</p>
Телитромицин	<p>Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.</p> <p>Възможно е концентрациите на телитромицин и/или кобицистат да бъдат променени при едновременно приложение със Genvoya.</p>	Препоръчва се клинично проследяване при едновременно приложение на Genvoya.
<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>		
Карбамазепин (200 mg два пъти дневно)/Елвитегравир (150 mg един път дневно)/Кобицистат (150 mg един път дневно)	<p>Едновременното приложение на карбамазепин, мощен индуктор на CYP3A, може значително да намали плазмените концентрации на кобицистат.</p> <p>Елвитегравир: AUC: ↓ 69% C<sub>min</sub>: ↓ 97% C<sub>max</sub>: ↓ 45%</p> <p>Кобицистат: AUC: ↓ 84% C<sub>min</sub>: ↓ 90% C<sub>max</sub>: ↓ 72%</p> <p>Карбамазепин: AUC: ↑ 43% C<sub>min</sub>: ↑ 51% C<sub>max</sub>: ↑ 40%</p> <p>Карбамазепин-10,11-епоксид: AUC: ↓ 35% C<sub>min</sub>: ↓ 41% C<sub>max</sub>: ↓ 27%</p>	<p>Карбамазепин понижава плазмените концентрации на елвитегравир и кобицистат, което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект и развитие на резистентност.</p> <p>Едновременното приложение на Genvoya с карбамазепин е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Препоръки относно едновременното приложение със Genvoia
<b>ГЛЮКОКОРТИКОИДИ</b>		
<b>Всички кортикостероиди, с изключение на продукти за прилагане върху кожата</b>		
Кортикостероиди, метаболитирани предимно чрез СУР3А (включително бетаметазон, буденозид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон).	<p>Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoia.</p> <p>Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти могат да се повишат при едновременно приложение с Genvoia, което да доведе до понижаване на серумните концентрации на кортизол.</p>	<p>Едновременната употреба на Genvoia и кортикостероиди, които се метаболитират чрез СУР3А, както и флутиказон пропионат или други инхалаторни или назални кортикостероиди, може да увеличи риска от развитие на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и надбъбречна супресия.</p> <p>Не се препоръчва едновременно приложение с кортикостероиди, които се метаболитират чрез СУР3А, освен ако потенциалната полза за пациента превишава риска, в който случай пациентите трябва да се наблюдават за системни кортикостероидни ефекти. Трябва да се обмисли употребата на алтернативни кортикостероиди, които се метаболитират в по-ниска степен чрез СУР3А, напр. беклометазон за интраназално или инхалаторно приложение, особено за дългосрочна употреба.</p>
<b>АНТИАЦИДИ</b>		
<p>Антиацидна суспензия, съдържаща магнезий/алуминий (единична доза от 20 ml)/ Елвитегравир (единична доза от 50 mg)/Ритонавир (единична доза от 100 mg)</p>	<p>Елвитегравир (антиацидна суспензия след ± 2 часа): AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Елвитегравир (едновременно приложение): AUC: ↓ 45% C<sub>min</sub>: ↓ 41% C<sub>max</sub>: ↓ 47%</p>	<p>Плазмените концентрации на елвитегравир са по-ниски при прием на антиацидни средства, поради локалното образуване на комплекси в стомашно-чревния тракт, а не поради промени в стомашното рН. Препоръчва се интервал от поне 4 часа между приема на Genvoia и на антиацидното средство.</p> <p>За информация относно други намаляващи киселинността средства (напр. H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа) вижте „Проучвания, проведени с други лекарствени продукти“.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Препоръки относно едновременното приложение със Genvoya
<b>ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ</b>		
Мултивитаминни добавки	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.	Тъй като не може да се изключи ефектът на образуване на катионни комплекси на елвитегравир при едновременно приложение на Genvoya с мултивитаминни добавки, се препоръчва интервал от поне 4 часа между приема на Genvoya и мултивитаминните добавки.
<b>ПЕРОРАЛНИ ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДИАБЕТ</b>		
Метформин	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.  Кобицистат инхибира обратимо МАТЕ1 и е възможно концентрациите на метформин да се повишат при едновременно приложение със Genvoya.	Препоръчва се внимателно проследяване и адаптиране на дозата на метформин при пациенти, които приемат Genvoya.
<b>НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ</b>		
Метадон (80-120 mg)/ Елвитегравир (150 mg един път дневно)/Кобицистат (150 mg един път дневно)	Метадон: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Кобицистат: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Елвитегравир: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Не се налага адаптиране на дозата на метадон.
Бупренорфин/Налоксон (16/4 до 24/6 mg)/Елвитегравир (150 mg един път дневно)/Кобицистат (150 mg един път дневно)	Бупренорфин: AUC: ↑ 35% C <sub>min</sub> : ↑ 66% C <sub>max</sub> : ↑ 12%  Налоксон: AUC: ↓ 28% C <sub>max</sub> : ↓ 28%  Кобицистат: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Елвитегравир: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Не се налага адаптиране на дозата на бупренорфин/налуксон.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Препоръки относно едновременното приложение със Genvoya
<b>ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ</b>		
Дроспиренон/етинилестрадиол (3 mg/0,02 mg единична доза)/кобицистат (150 mg веднъж дневно)	Взаимодействието не е проучвано с Genvoya.  <i>Очаквано</i> Дроспиренон: AUC: ↑	Плазмените концентрации на дроспиренон може да се повишат при едновременно приложение с продукти, съдържащи кобицистат. Препоръчва се клинично наблюдение поради риск от хиперкалиемия.
Норгестимат (0,180/0,215/0,250 mg веднъж дневно)/етинилестрадиол (0,025 mg веднъж дневно)/емтрицитабин/тенофови р алафенамид (200/25 mg веднъж дневно) <sup>6</sup>	Норелгестромин: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Норгестрел: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Етинилестрадиол: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на Genvoya и хормонални контрацептиви. Хормоналният контрацептив трябва да съдържа поне 30 µg етинилестрадиол и да съдържа дроспиренон или норгестимат като прогестоген или пациентките трябва да използват алтернативен надежден метод за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).  Дългосрочните ефекти на значително повишена експозиция на прогестоген не са известни.
Норгестимат (0,180/0,215 mg веднъж дневно)/ Етинилестрадиол (0,025 mg веднъж дневно)/Елвитегравир (150 mg веднъж дневно)/ Кобицистат (150 mg веднъж дневно) <sup>4</sup>	Норгестимат: AUC: ↑ 126% C <sub>min</sub> : ↑ 167% C <sub>max</sub> : ↑ 108%  Етинилестрадиол: AUC: ↓ 25% C <sub>min</sub> : ↓ 44% C <sub>max</sub> : ↔  Елвитегравир: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
<b>АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА</b>		
Дигоксин (единична доза от 0,5 mg)/Кобицистат (многократни дози от 150 mg)	Дигоксин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41%	Препоръчва се нивата на дигоксина да се следят при комбиниране на дигоксин със Genvoya.
Дизопирамид Флекаинид Системен лидокаин Мексилетин Пропафенон	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.  Възможно е концентрациите на тези антиаритмични лекарства да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.	Препоръчва се повишено внимание и клинично проследяване при едновременното приложение със Genvoya.



Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Препоръки относно едновременното приложение със Genvoya
<b>АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ СРЕДСТВА</b>		
Метопролол Тимолол	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.  Възможно е концентрациите на бета-блокери да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.	Препоръчва се клинично проследяване и може да се наложи понижаване на дозата, когато тези средства се прилагат едновременно със Genvoya.
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.  Възможно е концентрациите на блокери на калциевите канали да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.	Препоръчва се клинично проследяване на терапевтичните ефекти и нежеланите реакции, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно със Genvoya.
<b>АНТАГОНИСТИ НА ЕНДОТЕЛИНОВИТЕ РЕЦЕПТОРИ</b>		
Бозентан	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.  Едновременното приложение със Genvoya може да доведе до намалена експозиция на елвитегравир и/или кобицистат и до загуба на терапевтичния ефект и развитие на резистентност.	Може да се обмисли прилагането на алтернативни антагонисти на ендотелиновите рецептори.
<b>АНТИКОАГУЛАНТИ</b>		
Дабигатран	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.  Едновременното приложение с Genvoya може да увеличи плазмените концентрации на дабигатран с ефекти, подобни на наблюдаваните с други силни инхибитори на P-gr.	Едновременното приложение на Genvoya с дабигатран е противопоказано.
Апикабан Ривароксабан Едоксабан	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.  Едновременното приложение с Genvoya може да причини увеличени плазмени концентрации на DOAC, което може да доведе до повишен риск от кървене.	Не се препоръчва едновременното приложение на апикабан, ривароксабан или едоксабан с Genvoya.
Варфарин	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.  Възможно е концентрациите на варфарин да бъдат повлияни при едновременно приложение със Genvoya.	Препоръчва се проследяване на международното нормализирано съотношение (INR) при едновременно приложение на Genvoya. Проследяването на INR трябва да продължи през първите седмици след прекратяване на лечението със Genvoya.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Препоръки относно едновременното приложение със Genvoya
<b>ИНХАЛАТОРНИ БЕТА-АГОНИСТИ</b>		
Салметерол	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.  Едновременното приложение със Genvoya може да доведе до повишени плазмени концентрации на салметерол, което е свързано с опасност от сериозни или животозастрашаващи нежелани реакции.	Не се препоръчва едновременното приложение на салметерол и Genvoya.
<b>ИНХИБИТОРИ НА HMG CO-A РЕДУКТАЗАТА</b>		
Розувастатин (единична доза от 10 mg)/Елвитегравир (150 mg един път дневно)/Кобицистат (150 mg един път дневно)	Елвитегравир: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Розувастатин: AUC: ↑ 38% C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↑ 89%	Концентрациите на розувастатин се повишават временно при приложение с елвитегравир и кобицистат. Не е необходимо адаптиране на дозата при приложение на розувастатин в комбинация със Genvoya.
Аторвастатин (10 mg единична доза)/елвитегравир (150 mg веднъж дневно)/кобицистат (150 mg веднъж дневно)/емтрицитабин (200 mg веднъж дневно)/тенофовир алафенамид (10 mg веднъж дневно)	Аторвастатин: AUC: ↑160% C <sub>min</sub> : NC C <sub>max</sub> : ↑132%  Елвитегравир: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Концентрациите на аторвастатин са повишени при едновременно приложение с елвитегравир и кобицистат. При едновременно приложение с Genvoya започнете с възможно най-ниската доза аторвастатин с внимателно проследяване.
Питавастатин	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.  Възможно е концентрациите на питавастатин да се повишат при приложение с елвитегравир и кобицистат.	Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на Genvoya и питавастатин.
Правастатин Флувастатин	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.  Очаква се концентрациите на тези инхибитори на HMG Co-A редуктазата да се повишат временно при приложение с елвитегравир и кобицистат.	Не е необходимо адаптиране на дозата при прилагане в комбинация със Genvoya.
Ловастатин Симвастатин	Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.	Едновременното приложение на Genvoya с ловастатин и симвастатин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на $AUC$ , $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>1</sup>	Препоръки относно едновременното приложение със Genvoya
<b>ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА ТИП 5 (PDE-5)</b>		
Силденафил Тадалафил Варденафил	<p>Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.</p> <p>Инхибиторите на PDE-5 се метаболизират основно чрез CYP3A. Едновременното приложение със Genvoya може да доведе до повишени плазмени концентрации на силденафил и тадалафил, което може да доведе до свързани с инхибиторите на PDE-5 нежелани реакции.</p>	<p>Едновременното приложение на Genvoya и силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония е противопоказано.</p> <p>Необходимо е повишено внимание, включително обмисляне намаляване на дозата при едновременно приложение на Genvoya с тадалафил за лечение на белодробна артериална хипертония.</p> <p>За лечение на еректилна дисфункция се препоръчва единична доза силденафил не по-голяма от 25 mg за 48 часа, единична доза варденафил не по-голяма от 2,5 mg за 72 часа или единична доза тадалафил не по-голяма от 10 mg за 72 часа при едновременно приложение на Genvoya.</p>
<b>АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>		
Сертралин (единична доза от 50 mg)/Елвитегравир (150 mg един път дневно)/Кобицистат (150 mg един път дневно)/Емтрицитабин (200 mg един път дневно)/Тенофовир алафенамид (10 mg един път дневно) <sup>5</sup>	<p>Елвитегравир: <math>AUC</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Тенофовир алафенамид: <math>AUC</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Сертралин: <math>AUC</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p>	Концентрациите на сертралин не се повлияват при едновременно приложение с Genvoya. Не е необходимо адаптиране на дозата при едновременно приложение.
Трициклични антидепресанти (ТСА) Тразодон Селективни инхибитори на серотониновия реуптейк (SSRI) Есциталопрам	<p>Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.</p> <p>Възможно е концентрациите на антидепресантите да се повишат при едновременно приложение с кобицистат.</p>	Препоръчва се внимателно титриране на дозата на антидепресанта и проследяване на отговора към лечението с него.
<b>ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус	<p>Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.</p> <p>Възможно е концентрациите на тези имunosупресори да се повишат при приложение с кобицистат.</p>	Препоръчва се терапевтично проследяване при едновременно приложение със Genvoya.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средна процентна промяна на AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Препоръки относно едновременното приложение със Genvoya
<b>СЕДАТИВНИ/СЪНОТВОРНИ СРЕДСТВА</b>		
<p>Буспирон Клоразепат Диазепам Естазолам Флуразепам Лоразепам Триазолам Золпидем</p>	<p>Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.</p> <p>Триазолам се метаболизира основно чрез CYP3A. Едновременното приложение със Genvoya може да доведе до повишени плазмени концентрации на този лекарствен продукт, което е свързано с потенциално сериозни или животозастрашаващи нежелани реакции.</p> <p>Концентрациите на други бензодиазепини, включително диазепам, може да се повишат при приложение с Genvoya.</p> <p>Въз основа на не-CYP-медиирани пътища на елиминиране за лоразепам, не се очаква ефект върху плазмените концентрации при едновременно приложение с Genvoya.</p>	<p>Едновременното приложение на Genvoya и триазолам е противопоказано (вж. точка 4.3). За други седативни/сънотворни средства може да се наложи намаляване на дозата и се препоръчва проследяване на концентрациите.</p>
<p>Перорално прилаган мидазолам (единична доза от 2,5 mg)/ Тенофовир алафенамид (25 mg един път дневно)</p> <p>Интравенозно прилаган мидазолам (единична доза от 1 mg)/Тенофовир алафенамид (25 mg един път дневно)</p>	<p>Мидазолам: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Мидазолам се метаболизира основно чрез CYP3A. Поради наличието на кобицистат, едновременното приложение с Genvoya може да доведе до повишени плазмени концентрации на този лекарствен продукт, което е свързано с потенциално сериозни или животозастрашаващи нежелани реакции.</p>	<p>Едновременното приложение на Genvoya и перорално прилаган мидазолам е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
<b>АНТИПОДАГРОЗНИ СРЕДСТВА</b>		
<p>Колхицин</p>	<p>Взаимодействието не е проучвано с никоя от съставките на Genvoya.</p> <p>Едновременното приложение със Genvoya може да доведе до повишени плазмени концентрации на този лекарствен продукт.</p>	<p>Може да се наложи намаляване на дозата на колхицин. Genvoya не трябва да се прилага едновременно с колхицин при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.</p>

N/A = неприложимо

NC = не е изчислено

<sup>1</sup> При налични данни от проучвания за междулекарствени взаимодействия.

<sup>2</sup> Тези проучвания са проведени с потенциран с ритонавир елвитегравир.

<sup>3</sup> Това са лекарствени продукти в рамките на класа, за които могат да се прогнозираят сходни взаимодействия.

<sup>4</sup> Това проучване е проведено с използване на елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат.

<sup>5</sup> Това проучване е проведено с използване на Genvoуа.

<sup>6</sup> Това проучване е проведено с използване на емтрицитабин/тенофовир алафенамид.

<sup>7</sup> Това проучване е проведено с допълнителен воксилапревир 100 mg до постигане на експозициите на воксилапревир, очаквани при инфектирани с HCV пациенти.

#### Проучвания, проведени с други лекарствени продукти

На базата на проучвания за междолекарствени взаимодействия, проведени с Genvoуа или с отделните съставки на Genvoуа, не са наблюдавани клинично значими междолекарствени взаимодействия, нито се очакват такива между съставките на Genvoуа и следните лекарствени продукти: ентекавир, фамцикловир, рибавирин, фамотидин и омепразол.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Употребата на Genvoуа трябва да се съпровожда от използване на ефективна контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.5).

##### Бременност

Липсват достатъчно и подходящо контролирани клинични проучвания на Genvoуа или на неговите съставки при бременни жени. Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на Genvoуа при бременни жени. Обаче, голям обем данни при бременни жени (повече от 1 000 случая на завършила бременност с експозиция) не показват малформативна, нито фетална/неонатална токсичност, свързана с емтрицитабин.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти на елвитегравир, кобицистат или емтрицитабин, приложени отделно, свързани с параметрите на фертилитета, бременността, феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Проучванията на тенофовир алафенамид при животни не показват вредни ефекти на тенофовир алафенамид върху параметрите на фертилитета, бременността или феталното развитие (вж. точка 5.3).

Genvoуа трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

##### Кърмене

Не е известно дали елвитегравир, кобицистат или тенофовир алафенамид се екскретират в кърмата. Емтрицитабин се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват, че елвитегравир, кобицистат и тенофовир се екскретират в кърмата.

Има недостатъчна информация за ефектите на елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин и тенофовир при новородени/кърмачета. Затова Genvoуа не трябва да се използва в периода на кърмене.

С цел избягване предаването на HIV на кърмачето се препоръчва инфектирани с HIV жени да не кърмят децата си при никакви обстоятелства.

##### Фертилитет

Липсват данни, свързани с фертилитета, от употребата на Genvoуа при хора. В проучванията при животни не е имало ефекти на елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин и тенофовир алафенамид върху чифтосването или параметрите на фертилитета (вж. точка 5.3).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат информирани, че има съобщения за замаяност по време на лечението със Genvoya.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност

Оценката на нежеланите реакции се основава на данните за безопасност от всички проучвания фаза 2 и 3, в които 2 396 пациенти са получавали Genvoya. Най-често съобщаваните нежелани реакции в клинични проучвания в продължение на 144 седмици са били гадене (11%), диария (7%) и главоболие (6%) (сборни данни от клинични проучвания фаза 3 GS-US-292-0104 и GS-US-292-0111 при 866 нелекувани възрастни пациенти, получаващи Genvoya).

### Таблично обобщение на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 2 са изброени по системно-органен клас и честота. Честотите им се определят както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ).

**Таблица 2: Списък на нежеланите реакции в табличен вид**

Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Нечести:	анемия <sup>1</sup>
<i>Психични нарушения</i>	
Чести:	патологични сънища
Нечести:	депресия <sup>2</sup>
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Чести:	главоболие, замаяност
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Много чести:	гадене
Чести:	диария, повръщане, абдоминална болка, флатуленция
Нечести:	диспепсия
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Чести:	обрив
Нечести:	ангиоедем <sup>1,3</sup> , пруритус
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Чести:	умора

<sup>1</sup> Тази нежелана реакция не е наблюдавана при клиничните проучвания фаза 3 на Genvoya, а е открита при клинични проучвания или постмаркетинговият опит за емтрицитабин, когато се използва заедно с други антиретровирусни средства.

<sup>2</sup> Тази нежелана реакция не е наблюдавана при клиничните проучвания фаза 3 на Genvoya, а е открита при клинични проучвания на елвитегравир, когато се използва заедно с други антиретровирусни средства.

<sup>3</sup> Тази нежелана реакция е открита в периода на постмаркетингово наблюдение за емтрицитабин, но не е наблюдавана в рандомизирани контролирани клинични проучвания при възрастни или в клинични проучвания при деца с HIV на емтрицитабин. Категорията по честота нечести е оценена от статистическо изчисление, базирано на общия брой пациенти, получаващи емтрицитабин в тези клинични проучвания (n = 1 563).

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Метаболитни параметри*

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на телото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

#### *Синдром на имунна реактивация*

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции. Има съобщения и за поява на автоимунни нарушения (като болест на Graves и

автоимунен хепатит); времето до началото им, обаче, варира значително и тези събития могат да настъпят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

#### *Остеонекроза*

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоизвестни рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

#### *Промени на серумния креатинин*

Кобицистат повишава серумния креатинин вследствие на инхибиране на тубулната секреция на креатинин без да повлиява бъбречната гломерулна функция. В клинични проучвания на Genvoia повишения на серумния креатинин са настъпили до седмица 2 на лечението и са останали стабилни в продължение на 144 седмици. При нелекувани пациенти средна промяна от изходно ниво  $0,04 \pm 0,12$  mg/dl ( $3,5 \pm 10,6$   $\mu$ mol/l) е наблюдавана след 144 седмици лечение. Средните повишения от изходно ниво в групата на лечение с Genvoia са били по-малки, отколкото в групата на лечение с елвитегравир 150 mg/кобицистат 150 mg/емтрицитабин 200 mg/тенофовир дизопроксил (като фумарат) 245 mg (E/C/F/TDF) през седмица 144 (разлика -0,04,  $p < 0,001$ ).

#### *Промени в липидните лабораторни изследвания*

В проучвания при нелекувани досега пациенти са наблюдавани повишения спрямо изходното ниво и в двете групи на лечение при показателите на липидите на гладно общ холестерол, директен холестерол в липопротеини с ниска плътност (LDL) и липопротеини с висока плътност (HDL), и триглицериди, през седмица 144. Медианата на повишението от изходно ниво за тези показатели е била по-голяма в групата на лечение с Genvoia в сравнение с групата на лечение с E/C/F/TDF през седмица 144 ( $p < 0,001$  за разликата между групите на лечение за общ холестерол, директен LDL- и HDL-холестерол и триглицериди на гладно). Медианата (Q1; Q3) на промяната спрямо изходно ниво на отношението общ холестерол към HDL- холестерол през седмица 144 е била 0,2 (-0,3; 0,7) в групата на лечение с Genvoia и 0,1 (-0,4; 0,6) в групата на лечение с E/C/F/TDF ( $p = 0,006$  за разликата между групите на лечение).

#### Педиатрична популация

Безопасността на Genvoia е оценявана в продължение на 48 седмици при инфектирани с HIV-1 пациенти в юношеска възраст между 12 до  $< 18$  години с тегло  $\geq 35$  kg, които са или нелекувани (GS-US-292-0106,  $n = 50$ ), или с вирусна супресия (GS-US-292-1515,  $n = 50$ ), както и при деца с вирусна супресия на възраст между 8 до  $< 12$  години с тегло  $> 25$  kg (GS-US-292-0106,  $n = 23$ ). Профилът на безопасност при педиатрични пациенти, които са лекувани с Genvoia е подобен на този при възрастни.

#### Други специални популации

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Безопасността на Genvoia при 248 пациенти, инфектирани с HIV-1, които не са били лекувани ( $n = 6$ ) или са били с вирусна супресия ( $n = 242$ ), с леко до умерено бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация по метода на Cockcroft-Gault [eGFR<sub>CG</sub>]: 30-69 ml/min), е оценявана в продължение на 144 седмици в едно открито клинично проучване (GS-US-292-0112). Профилът на безопасност на Genvoia при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане е подобен на този при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 5.1).

##### *Пациенти с HIV, коинфектирани с HBV*

Безопасността на Genvoia е оценена при 72 пациенти, коинфектирани с HIV/HBV, получаващи лечение за HIV в едно открито клинично проучване (GS-US-292-1249), до седмица 48, когато пациентите са преминали от друга антиретровирусна схема (включваща тенофовир дизопроксил при 69 от 72 пациенти) към Genvoia. На базата на тези ограничени данни

профилът на безопасност на Genvoya при пациенти, коинфектирани с HIV/HBV, е подобен на този при пациенти с моноинфекция с HIV-1.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

### **4.9 Предозиране**

В случаи на предозиране състоянието на пациентите трябва да се следи за доказателства за интоксикация (вж. точка 4.8). Лечението на предозиране с Genvoya включва общи поддържащи мерки, включително мониториране на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничното състояние на пациента.

Тъй като елвитегравир и кобицистат се свързват във висока степен с плазмените протеини е малко вероятно те да могат значимо да се отстранят чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Емтрицитабин може да се отстрани чрез хемодиализа, която отстранява приблизително 30% от дозата на емтрицитабин за 3-часов диализен период, започващ в рамките на 1,5 часа от приема на дозата емтрицитабин. Тенофовир се отстранява ефективно чрез хемодиализа с коефициент на екстракция приблизително 54%. Не е известно дали емтрицитабин или тенофовир може да се отстранят чрез перитонеална диализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение; антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации. АТС код: J05AR18.

#### Механизъм на действие

Елвитегравир представлява инхибитор на трансфера на ДНК вериги от интегразата на HIV-1 (*integrase strand transfer inhibitor, INSTI*). Интегразата представлява кодиран от HIV-1 ензим, който е необходим за вирусната репликация. Инхибирането на интегразата предотвратява включването на провирусната дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК) на HIV-1 в геномната ДНК на гостоприемника и блокира формирането на HIV-1 провируса и развитието на вирусната инфекция.

По своя механизъм на действие кобицистат представлява селективен инхибитор на цитохромните ензими P450 (CYP) от подсемейството CYP3A. Инхибирането от кобицистат на метаболизма, медиран от CYP3A, повишава системната експозиция на субстратите на CYP3A като елвитегравир, при което бионаличността е ограничена и полуживотът е скъсен чрез CYP3A-зависим метаболизъм.

Емтрицитабин е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ) и нуклеозиден аналог на 2'-дезокситидина. Емтрицитабин се фосфорилира от клетъчните ензими до емтрицитабин трифосфат. Емтрицитабин трифосфат инхибира репликацията на HIV чрез включване във вирусната ДНК чрез обратна транскриптаза (ОТ) на HIV, което води до прекъсване на ДНК-веригата. Емтрицитабин има действие срещу HIV-1, HIV-2 и HBV.

Тенофовир алафенамид е нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза (НТИОТ) и фосфонамидатно пролекарство на тенофовир (аналог на 2'-дезоксиаденозин монофосфат).



Тенофовир алафенамид навлиза свободно в клетките и вследствие на повишената плазмена стабилност и интрацелуларното активиране чрез хидролиза от катеписин А, тенофовир алафенамид е по-ефективен от тенофовир дизопроксил за концентриране на тенофовир в мононуклеарни клетки от периферна кръв (РВМС) (включително лимфоцити и други HIV таргетни клетки) и макрофаги. Интрацелуларният тенофовир впоследствие се фосфорилира до фармакологично активния метаболит тенофовир дифосфат. Тенофовир дифосфат инхибира репликацията на HIV чрез включване във вирусната ДНК чрез ОТ на HIV, което води до прекъсване на ДНК-веригата. Тенофовир има действие срещу HIV-1, HIV-2 и HBV.

#### Антивирусна активност *in vitro*

Елвитегравир, емтрицитабин и тенофовир алафенамид показват синергична антивирусна активност в клетъчна култура. Антивирусната синергичност се запазва за елвитегравир, емтрицитабин и тенофовир алафенамид, когато са тествани в присъствие на кобицистат.

Антивирусната активност на елвитегравир срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластоидни клетки, моноцити/макрофаги и лимфоцити от периферна кръв и стойностите за 50% от ефективната концентрация (EC<sub>50</sub>) са в интервала от 0,02 до 1,7 nM. Елвитегравир показва антивирусна активност в клетъчна култура срещу HIV-1 субтипове А, В, С, D, E, F, G и О (стойностите за EC<sub>50</sub> варират от 0,1 до 1,3 nM) и активност срещу HIV-2 (EC<sub>50</sub> от 0,53 nM).

Кобицистат няма доловима антивирусна активност срещу HIV-1 и не антагонизира антивирусните ефекти на елвитегравир, емтрицитабин или тенофовир.

Антивирусната активност на емтрицитабин срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластоидни клетъчни линии, клетъчната линия MAGI CCR5 и РВМС. Стойностите за EC<sub>50</sub> на емтрицитабин са в интервала от 0,0013 до 0,64 µM. Емтрицитабин показва антивирусна активност в клетъчна култура срещу HIV-1 субтипове А, В, С, D, E, F и G (стойностите за EC<sub>50</sub> варират от 0,007 до 0,075 µM) и щамово-специфична активност срещу HIV-2 (стойностите за EC<sub>50</sub> варират от 0,007 до 1,5 µM).

Антивирусната активност на тенофовир алафенамид срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 субтип В е оценена в лимфобластоидни клетъчни линии, РВМС, първични моноцити/макрофаги и CD4<sup>+</sup>-Т лимфоцити. Стойностите за EC<sub>50</sub> за тенофовир алафенамид са в интервала от 2,0 до 14,7 nM. Тенофовир алафенамид показва антивирусна активност в клетъчна култура срещу всички групи HIV-1 (М, N и О), включително субтипове А, В, С, D, E, F и G (стойностите за EC<sub>50</sub> варират от 0,10 до 12,0 nM) и показват щамово-специфична активност срещу HIV-2 (стойностите за EC<sub>50</sub> варират от 0,91 до 2,63 nM).

#### Резистентност

##### *In vitro*

Намалената чувствителност към елвитегравир най-често се свързва с първичните мутации на интегразата T66I, E92Q и Q148R. Допълнителните мутации на интегразата, наблюдавани при селекция от клетъчна култура, включват H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q и R263K. HIV-1 със селектирани чрез ралтегравир замествания T66A/K, Q148H/K и N155H показва кръстосана резистентност към елвитегравир.

Не може да се демонстрира *in vitro* резистентност към кобицистат поради липса на антивирусна активност.

Намалената чувствителност към емтрицитабин е свързана с мутации M184V/I в ОТ на HIV-1.

Изолати на HIV-1, с намалена чувствителност към тенофовир алафенамид, експресират K65R мутация в ОТ на HIV-1; в допълнение преходно е наблюдавана K70E мутация в ОТ на HIV-1.

Изолати на HIV-1 с K65R мутацията имат слабо намалена чувствителност към абакавир, емтрицитабин, тенофовир и ламивудин.

#### *При нелекувани пациенти*

В един сборен анализ е направено генотипизиране на плазмени изолати на HIV-1 от пациенти, нелекувани с антиретровирусни средства, получаващи Genvoia в проучвания фаза 3 GS-US-292-0104 и GS-US-292-0111 с HIV-1 РНК  $\geq 400$  копия/ml при потвърден вирусологичен неуспех, седмица 144, или в момента на ранно прекратяване на приема на проучваното лекарство. До седмица 144 е наблюдавано развитие на една или повече първични мутации, свързани с резистентност към елвитегравир, емтрицитабин или тенофовир алафенамид в изолати на HIV-1 от 12 от 22 пациенти с подлежащи на анализ генотипни данни от сдвоения анализ на изолати от изходно ниво и изолати при неуспешно лечение с Genvoia (12 от 866 пациенти [1,4%]), в сравнение с 12 от 20 изолати при неуспешно лечение от пациенти с оценени генотипни данни в групата на лечение с E/C/F/TDF (12 от 867 пациенти [1,4%]). От изолатите на HIV-1 от 12 пациенти с развитие на резистентност в групата на Genvoia, възникващите мутации са били M184V/I (n = 11) и K65R/N (n = 2) в ОТ и T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) и N155H (n = 2) в интегразата. От изолатите на HIV-1 от 12 пациенти с развитие на резистентност в групата на E/C/F/TDF, възникващите мутации са били M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) и L210W (n = 1) в ОТ, и E92Q/V (n = 4) и Q148R (n = 2), и N155H/S (n = 3) в интегразата. Повечето изолати на HIV-1 от пациенти в двете групи на лечение, които са развили мутации, свързани с резистентност, към елвитегравир, са развили и мутации, свързани с резистентност както към емтрицитабин, така и към елвитегравир.

При фенотипните анализи на пациенти в окончателната популация за анализ на резистентността, 7 от 22 пациенти (32%) са имали изолати на HIV-1 с намалена чувствителност към елвитегравир в групата на Genvoia, в сравнение с изолати на HIV-1 от 7 от 20 пациенти (35%) в групата на E/C/F/TDF, изолати на HIV-1 от 8 пациенти (36%) са имали намалена чувствителност към емтрицитабин в групата на Genvoia, в сравнение с изолати на HIV-1 от 7 пациенти (35%) в групата на E/C/F/TDF. Един пациент в групата на Genvoia (1 от 22 [4,5%]) и 2 пациенти в групата на E/C/F/TDF (2 от 20 [10%]) са имали намалена чувствителност към тенофовир.

#### *При пациенти с вирусна супресия*

До седмица 96 са установени трима пациенти с развита HIV-1 резистентност към Genvoia (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) в клинично проучване при пациенти с вирусна супресия, които са преминали от схема, съдържаща емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и трето средство (GS-US-292-0109, n = 959).

#### *При пациенти, коинфектирани с HIV и HBV*

В клинично проучване с пациенти с HIV и вирусна супресия, коинфектирани с хроничен хепатит В, които са приемали Genvoia в продължение на 48 седмици (GS-US-292-1249, n = 72), 2 пациенти са подходящи за анализ на резистентността. При тези 2 пациенти не са идентифицирани аминокиселинни замествания в HIV-1 и HBV, свързани с резистентност към който и да е от компонентите на Genvoia.

#### *Кръстосана резистентност при пациенти, инфектирани с HIV-1, нелекувани или с вирусна супресия*

Вирусите, резистентни към елвитегравир, показват различни степени на кръстосана резистентност към INSTI ралтегравир, в зависимост от вида и броя на мутациите. Вирусите, експресиращи T66I/A мутации, запазват чувствителност към ралтегравир, докато повечето други мутации показват намалена чувствителност към ралтегравир. Вирусите, експресиращи мутации, свързани с резистентност към елвитегравир или ралтегравир, запазват чувствителност към долутегравир.

Вирусите, резистентни към емтрицитабин с M184V/I заместване, са имали кръстосана резистентност към ламивудин, но са запазили чувствителност към диданозин, ставудин, тенофовир и зидовудин.

Мутациите K65R и K70E водят до намалена чувствителност към абакавир, диданозин, ламивудин, емтрицитабин и тенофовир, но запазват чувствителност към зидовудин.

### Клинични данни

#### *Инфектирани с HIV-1, нелекувани пациенти*

В проучванията GS-US-292-0104 и GS-US-292-0111 пациентите са били рандомизирани в съотношение 1:1 да получават Genvoya (n = 866) един път дневно или елвитегравир 150 mg/кобицистат 150 mg/емтрицитабион 200 mg/тенофовир дизопрроксил (като fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) един път дневно. Средната възраст е била 36 години (интервал 18-76), 85% са били от мъжки пол, 57% са били бели, 25% са били чернокожи и 10% са били азиатци. Деветнадесет процента от пациентите са били определени като латиноамериканци. Средната изходна стойност на плазмена HIV-1 РНК е била 4,5 log<sub>10</sub> копия/ml (интервал 1,3-7,0) и 23% са имали изходно вирусно натоварване > 100 000 копия/ml. Средният изходен брой на CD4+ клетки е бил 427 клетки/mm<sup>3</sup> (интервал 0-1.360), а 13% са имали брой на CD4+ клетки < 200 клетки/mm<sup>3</sup>.

За Genvoya е демонстрирана статистически по-голяма ефективност по отношение на постигане на HIV-1 РНК < 50 копия/ml, когато се сравнява с E/C/F/TDF на седмица 144. Разликата в дяловете е 4,2% (95% CI: 0,6% до 7,8%). Сборни резултати от лечението през седмици 48 и 144 са показани в Таблица 3.

**Таблица 3: Сборни вирусологични резултати от лечението от проучвания GS-US-292-0104 и GS-US-292-0111 през седмици 48 и 144<sup>a,b</sup>**

	Седмица 48		Седмица 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
<b>HIV-1 РНК &lt; 50 копия/ml</b>	92%	90%	84%	80%
Разлика в лечението	2,0% (95% CI: -0,7% до 4,7%)		4,2% (95% CI: 0,6% до 7,8%)	
<b>HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml<sup>b</sup></b>	4%	4%	5%	4%
<b>Липса на вирусологични данни във времеви период през седмица 48 или 144</b>	4%	6%	11%	16%
Прекратен прием на проучваното лекарство поради НЛР или смърт <sup>f</sup>	1%	2%	1%	3%
Прекратен прием на проучваното лекарство по други причини и последни измерени стойности на HIV-1 РНК < 50 копия/ml <sup>d</sup>	2%	4%	9%	11%
Липсващи данни от времеви период, но продължаващ прием на проучваното лекарство	1%	< 1%	1%	1%
<b>Процент (%) пациенти с HIV-1 РНК &lt; 50 копия/ml по подгрупа</b>				
Възраст				
< 50 години	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 години	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Пол				
Мъже	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Жени	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)

	Седмица 48		Седмица 144	
	Genvoya (n = 866)	Е/С/Ф/ТДФ (n = 867)	Genvoya (n = 866)	Е/С/Ф/ТДФ (n = 867)
Раса				
Чернокожи	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Различни от чернокожи	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Исходно вирусно натоварване				
≤ 100 000 копия/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100 000 копия/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Исходен брой CD4+ клетки				
< 200 клетки/mm <sup>3</sup>	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 клетки/mm <sup>3</sup>	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
<b>HIV-1 РНК &lt; 20 копия/ml</b>	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Разлика в лечението	0,4% (95% CI: -3,0% до 3,8%)		5,4% (95% CI: 1,5% до 9,2%)	

Е/С/Ф/ТДФ = елвитегравири/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат

- а Времевият период през седмица 48 е между ден 294 и ден 377 (включително); времевият период през седмица 144 е между ден 966 и ден 1049 (включително).
- б И в двете проучвания пациентите са стратифицирани на база изходните стойности на HIV-1 РНК (≤ 100 000 копия/ml, > 100 000 копия/ml до ≤ 400 000 копия/ml, или > 400 000 копия/ml), по брой на CD4+ клетки (< 50 клетки/μl, 50-199 клетки/μl или ≥ 200 клетки/μl), и по регион (в САЩ или извън САЩ).
- в Включва пациенти, които са имали ≥ 50 копия/ml във времеви период през седмица 48 или 144; пациенти, които рано са прекратили участието си в проучването поради липса или загуба на ефикасност; пациенти, които са прекратили участието си поради причини, различни от нежелано събитие (НС), смърт или липса, или загуба на ефикасност, и са имали времеви период ≥ 50 копия/ml при прекратяване на участието.
- г Включва пациенти, които са прекратили участието си поради НС или смърт във всеки момент от ден 1 до времеви период, ако това е довело до липса на вирусологични данни по отношение на лечението в дефинирания времеви период.
- д Включва пациенти, които са прекратили участието си по причини, различни от НС, смърт, липса или загуба на ефикасност; напр. оттеглено съгласие, загубени в хода на проследяването и др.

Средното повишаване на броя на CD4+ клетките в сравнение с изходния брой е било 230 клетки/mm<sup>3</sup> при пациентите на лечение с Genvoya и 211 клетки/mm<sup>3</sup> при пациентите на лечение с Е/С/Ф/ТДФ (p = 0,024) през седмица 48, и 326 клетки/mm<sup>3</sup> при пациентите на лечение с Genvoya и 305 клетки/mm<sup>3</sup> при пациентите на лечение с Е/С/Ф/ТДФ (p = 0,06) през седмица 144.

#### Инфектирани с HIV-1 пациенти с вирусна супресия

В проучването GS-US-292-0109 са оценявани ефикасността и безопасността на преминаването от ефавиренц (EFV)/емтрицитабин (FTC)/тенофовир дизопроксил, FTC/тенофовир дизопроксил плюс атазанавир (потенциран с кобицистат или ритонавир), или Е/С/Ф/ТДФ към Genvoya в рандомизирано открито проучване при инфектирани с HIV-1 възрастни пациенти с вирусна супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) (n = 1 436). Пациентите е трябвало да са със стабилна супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) на изходната си схема на лечение за най-малко 6 месеца и да са имали HIV-1 без мутации, свързани с резистентност, към която и да било от съставките на Genvoya преди включване в проучването. Пациентите са били рандомизирани в съотношение 2:1 да преминат на терапия с Genvoya на изходно ниво (n = 959), или да останат на настоящата си антиретровирусна схема (n = 477). Пациентите са били на средна възраст 41 години (интервал 21-77), 89% са били от мъжки пол, 67% са били бели и 19% са били чернокожи. Средният изходен брой на CD4+ клетките е бил 697 клетки/mm<sup>3</sup> (интервал 79-1 951). Пациентите са били стратифицирани по предишна схема на лечение. По време на скрининга 42% от пациентите са получавали FTC/тенофовир дизопроксил плюс атазанавир (потенциран с кобицистат или ритонавир), 32% от пациентите са получавали Е/С/Ф/ТДФ, а 26% от пациентите са получавали EFV/FTC/тенофовир дизопроксил.

Преминаването от схема, базирана на тенофовир дизопроксил, към Genvoya е било по-ефикасно за запазване на HIV-1 РНК < 50 копия/ml в сравнение с оставането на изходната схема на лечение (Таблица 4).

**Таблица 4: Вирусологични резултати от проучване GS-US-292-0109 през седмици 48<sup>а</sup> и 96<sup>б</sup>**

	Седмица 48		Седмица 96	
	Genvoya (n = 959)	Изходна схема (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Изходна схема (n = 477)
<b>HIV-1 РНК &lt; 50 копия/ml</b>	97%	93%	93%	89%
Разлика в лечението	4,1% (95% CI: 1,6% до 6,7%, p < 0,001 <sup>в</sup> )		3,7% (95% CI: 0,4% до 7,0%, p < 0,017 <sup>в</sup> )	
<b>HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml<sup>г</sup></b>	1%	1%	2%	2%
<b>Липса на вирусологични данни във времеви период през седмица 48/96</b>	2%	6%	5%	9%
Прекратен прием на проучваното лекарство поради НЛР или смърт <sup>д</sup>	1%	1%	1%	3%
Прекратен прием на проучваното лекарство по други причини и последни измерени стойности на HIV-1 РНК < 50 копия/ml <sup>е</sup>	1%	4%	3%	6%
Липсващи данни от времеви период при продължаващ прием на проучваното лекарство	0%	< 1%	1%	< 1%
<b>Процент (%) пациенти с HIV-1 РНК &lt; 50 копия/ml по предишна схема на лечение</b>				
EFV/FTC/тенофовир дизопроксил	96%	90%	90%	86%
FTC/тенофовир дизопроксил плюс потенциран атазанавир	97%	92%	92%	88%
Е/С/Ф/ТДФ	98%	97%	96%	93%

EFV = ефавиренц; FTC = емтрицитабин; Е/С/Ф/ТДФ = елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат

- а Времеви период през седмица 48 е между ден 294 и ден 377 (включително).  
 б Времеви период през седмица 96 е между ден 630 и ден 713 (включително).  
 в Р-стойността за теста за по-голяма ефикасност, сравняващ процентите на вирусологичен успех, е била от СМН теста, стратифициран по предишна схема на лечение (EFV/FTC/тенофовир дизопроксил, FTC/тенофовир дизопроксил плюс потенциран атазанавир, или Е/С/Ф/ТДФ).  
 г Включва пациенти, които са имали ≥ 50 копия/ml във времеви период през седмица 48 или седмица 96; пациенти, които рано са прекратили участието си в проучването поради липса или загуба на ефикасност; пациенти, които са прекратили участието си поради причини, различни от нежелано събитие (НС), смърт или липса, или загуба на ефикасност, и са имали виремия ≥ 50 копия/ml при прекратяване на участието.  
 д Включва пациенти, които са прекратили участието си поради НС или смърт във всеки момент от ден 1 до времеви период, ако това е довело до липса на вирусологични данни по отношение на лечението в дефинирания времеви период.  
 е Включва пациенти, които са прекратили участието си по причини, различни от НС, смърт, липса или загуба на ефикасност; напр. оттеглено съгласие, загубени в хода на проследяването и др.

#### *Инфектирани с HIV-1 пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане*

В проучването GS-US-292-0112 са оценявани ефикасността и безопасността на Genvoya в открито клинично проучване на 242 инфектирани с HIV-1 пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (eGFR<sub>CG</sub>: 30-69 ml/min). Пациентите са били с вирусна супресия (HIV-1 RNA < 50 копия/ml) за най-малко 6 месеца преди преминаване към Genvoya. Средната възраст е била 58 години (интервал 24-82), с 63 пациенти (26%), които са били ≥ 65-годишна възраст. Седемдесет и девет процента са били от мъжки пол, 63% са били бели, 18% са били чернокожи и 14% са били азиатци. Тринадесет процента от пациентите са били определени като латиноамериканци. На изходно ниво 80 пациенти (33%) са имали eGFR<sub>CG</sub> < 50 ml/min, а 162 пациенти са имали eGFR<sub>CG</sub> ≥ 50 ml/min. На изходно ниво медианата на eGFR е била 56 ml/min. Средният изходен брой на CD4+ клетки е бил 664 клетки/mm<sup>3</sup> (интервал 126-1 813).

През седмица 144, 83,1% (197/237 пациенти) са запазили HIV-1 РНК < 50 копия/ml след преминаване към Genvoia.

#### *Пациенти, коинфектирани с HIV и HBV*

В откритото проучване GS US 292 1249 са оценени ефикасността и безопасността на Genvoia при възрастни пациенти, коинфектирани с HIV-1 и хроничен хепатит В. Шестдесет и девет от 72 пациенти преди това са на антиретровирусна терапия, включваща тенофовир дизопроксил. В началото на лечението с Genvoia, тези 72 пациенти са с вирусна супресия на HIV (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) в продължение на поне 6 месеца, със или без супресия на HBV ДНК, и са с компенсирана чернодробна функция. Средната възраст е 50 години (от 28 до 67), 92% от пациентите са мъже, 69% – от бялата раса, 18% – чернокожи, 10% – от азиатски произход. Средният брой на CD4+ клетки на изходното ниво е 636 клетки/mm<sup>3</sup> (диапазон от 263 до 1 498). Осемдесет и шест процента от пациентите (62/72) са със супресия (HBV ДНК < 29 IU/ml), а 42% (30/72) са HBeAg позитивни на изходното ниво.

От пациентите, които са HBeAg позитивни на изходното ниво, 1/30 (3,3%) са постигнали сероконверсия към анти-HBe на седмица 48. От пациентите, които са HBsAg позитивни на изходното ниво, 3/70 (4,3%) са постигнали сероконверсия към анти-HBs на седмица 48.

На седмица 48, 92% от пациентите (66/72) са поддържали HIV 1 РНК < 50 копия/ml след преминаване на Genvoia. Средната промяна от изходното ниво в броя на клетките CD4+ на седмица 48 е -2 клетки/mm<sup>3</sup>. Деветдесет и два процента (66/72 пациенти) имат HBV ДНК < 29 IU/ml на седмица 48, като е използван анализ на принципа „липса = неуспех“. От 62 пациенти, които на изходното ниво са със супресия на HBV, при 59 е запазена супресията, а при 3 няма данни. От 10 пациенти, които не са със супресия на HBV на изходното ниво (HBV ДНК ≥ 29 IU/ml), при 7 е постигната супресия, при 2 стойностите са останали доловими, а при 1 липсват данни.

Клиничните данни относно употребата на Genvoia при нелекувани досега пациенти, коинфектирани с HIV/HBV, са ограничени.

#### *Промени в измерванията на костната минерална плътност*

В проучванията с нелекувани пациенти Genvoia е свързан с по-малко намаление на костната минерална плътност (КМП), измерена чрез DXA анализ на бедрена кост (средно изменение -0,8% спрямо -3,4%,  $p < 0,001$ ) и на лумбалния сегмент на гръбнака (средно изменение -0,9% спрямо -3,0%,  $p < 0,001$ ), в сравнение с E/C/F/TDF след 144 седмици лечение.

Подобрения на КМП са забелязани 96 седмици след преминаване към Genvoia от схема, съдържаща тенофовир дизопроксил, в сравнение с КМП при запазването на схемата, съдържаща тенофовир дизопроксил.

#### *Промени в измерванията на бъбречната функция*

В проучванията с нелекувани пациенти, Genvoia е свързан с по-слабо влияние върху показателите за бъбречна безопасност (измерени след 144 седмици лечение чрез изчислена скорост на гломерулна филтрация по метода на Cockcroft-Gault и отношение протеин в урината към креатинин и след 96 седмици лечение чрез отношение албумин в урината към креатинин) в сравнение с E/C/F/TDF (вж. също точка 4.4). В продължение на 144 седмици лечение нито един участник не прекратява приема на Genvoia поради възникнало по време на лечението бъбречно нежелано събитие в сравнение с 12 участници, които са прекратили приема на E/C/F/TDF ( $p < 0,001$ ).

През седмица 96 е поддържан подобрен профил на бъбречна безопасност при пациентите, които са преминали на Genvoia, в сравнение с тези, които са останали на схема, съдържаща тенофовир дизопроксил.

## Педиатрична популация

### *Проучване GS-US-292-0106*

В проучване GS-US-292-0106 са оценявани ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на Genvoya в открито проучване при инфектирани с HIV-1, нелекувани юноши на възраст между 12 до < 18 години с тегло  $\geq 35$  kg (n = 50) в кохорта 1, както и при деца с вирусна супресия на възраст между 8 до < 12 години с тегло > 25 kg (n = 23) в кохорта 2.

Пациентите в кохорта 1 са били на средна възраст 15 години (интервал 12 до 17), 44% са били от мъжки пол, 12% са били азиатци и 88% чернокожи. На изходно ниво средната плазмена стойност на HIV-1 РНК е била 4,6 log<sub>10</sub> копия/ml, медианата на броя на CD4+ клетки е била 456 клетки/mm<sup>3</sup> (интервал: 95 до 1 110), а медианата на CD4+% е била 23% (интервал: 7 до 45%). Като цяло, 22% са имали изходна плазмена стойност на HIV-1 РНК > 100 000 копия/ml.

В седмица 48 степента на вирусологичен отговор към Genvoya при нелекувани юноши, инфектирани с HIV-1, е била подобна на степените на отговор в проучвания при нелекувани възрастни, инфектирани с HIV-1. При пациенти, лекувани с Genvoya, 92% (46/50) са постигнали HIV-1 РНК < 50 копия/ml. Средното повишение от изходно ниво на броя на CD4+ клетките през седмица 48 е било 224 клетки/mm<sup>3</sup>. Трима пациенти са имали вирусологичен неуспех през седмица 48; не е забелязана вирусологична резистентност към Genvoya.

Пациентите в кохорта 2 са били на средна възраст 10 години (интервал: 8 до 11), със средно изходно тегло 32 kg (интервал: 26 до 58); 39% са били от мъжки пол, 13% са били азиатци и 78% чернокожи. На изходно ниво медианата на броя на CD4+ клетките е била 969 клетки/mm<sup>3</sup> (интервал: 603 до 1 421), а медианата на CD4+% е била 39% (интервал: 30 до 51%).

След преминаване към Genvoya, 100% (23/23) от пациентите в кохорта 2 остават с вирусна супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) през седмица 48. Средната промяна от изходно ниво на броя и процента на CD4+ клетките през седмица 48 е съответно -90 клетки/mm<sup>3</sup> и -1,3%. Никой от пациентите не отговаря на условията за анализ на резистентността през седмица 48.

### *Проучване GS-US-292-1515*

В проучване GS-US-292-1515 са оценявани ефикасността и безопасността на Genvoya в открито проучване при инфектирани с HIV-1 юноши с вирусна супресия на възраст между 12 и 18 години с тегло  $\geq 35$  kg (n = 50).

Пациентите в проучването са на възраст с медиана 15 години (интервал: 12 до 17 години), 64% са от женски пол и 98% са чернокожи. На изходно ниво медианата на броя на CD4+ клетки е 742 клетки/mm<sup>3</sup> (интервал: 255 до 1 246), а медианата на CD4+% е 34% (интервал: 21 до 53%).

След преминаване към Genvoya 90% (45/50) от пациентите остават със супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) през седмица 48. Средната промяна от изходно ниво в броя и процента на CD4+ клетките през седмица 48 е съответно -43 клетки/mm<sup>3</sup> и -0,1%. Пет участници имат вирусологичен неуспех до края на проучването; не е отчетена фенотипна или генотипна резистентност към Genvoya.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Genvoya в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на инфекция с човешки HIV-1 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

След перорално приложение с храна при пациенти, инфектирани с HIV-1, се наблюдават пикови плазмени концентрации приблизително 4 часа след прилагане на дозата елвитегравир,

3 часа след прилагане на дозата кобицистат, 3 часа след прилагане на дозата емтрицитабин и 1 час след прилагане на дозата тенофовир алафенамид. Средните  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  и  $C_{trough}$  в стационарно състояние (средно  $\pm$  SD) при пациенти, инфектирани с HIV-1, са съответно  $1,7 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$ ,  $23 \pm 7,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  и  $0,45 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$  за елвитегравир, което осигурява коефициент на инхибиране от  $\sim 10$  (съотношение  $C_{trough}$ : коригирана за свързването с протеините  $IC_{95}$  за дивия тип HIV-1 вирус). Съответните  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  и  $C_{trough}$  в стационарно състояние (средно  $\pm$  SD) са  $1,1 \pm 0,40 \mu\text{g/ml}$ ,  $8,3 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  и  $0,05 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$  за кобицистат:  $1,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ ,  $13 \pm 4,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  и  $0,14 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$  за емтрицитабин. Средните  $C_{max}$   $AUC_{tau}$  в равновесно състояние за тенофовир алафенамид са били съответно  $0,16 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$  и  $0,21 \pm 0,15 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

$C_{max}$  и AUC за елвитегравир се повишават съответно с 22% и 36% при прием с лека закуска, и с 56% и 91% при прием с храна с високо съдържание на мазнини, спрямо прием на гладно. Експозициите на кобицистат не се променят при прием на лека закуска и въпреки че при прием с храна с високо съдържание на мазнини има леко намаляване на  $C_{max}$  и AUC съответно с 24% и 18%, не се наблюдава разлика в неговия фармакологично усилващ ефект върху елвитегравир. Експозициите на емтрицитабин остават непроменени при прием с лека закуска или с храна с високо съдържание на мазнини. Спрямо прием на гладно, приложението на Genvoya с лека закуска ( $\sim 400$  kcal, 20% мазнини) или с храна с високо съдържание на мазнини ( $\sim 800$  kcal, 50% мазнини) не повлиява общите експозиции на тенофовир алафенамид до клинично значима степен (приблизително съответно 15% и 18% по-висока AUC с лека закуска или храна с високо съдържание на мазнини, *спрямо* прием на гладно).

### Разпределение

Елвитегравир се свързва 98-99% с човешките плазмени протеини и свързването не зависи от концентрацията на лекарството в интервала 1 ng/ml до 1,6  $\mu\text{g/ml}$ . Средното съотношение на концентрациите на лекарството в плазмата и в кръвта е 1,37.

Кобицистат се свързва 97-98% с човешките плазмени протеини, а средното съотношение на концентрациите на лекарството в плазмата и в кръвта е 2.

*In vitro* свързването на емтрицитабин с човешки плазмени протеини е  $< 4\%$  и е независимо от концентрацията в интервала 0,02-200  $\mu\text{g/ml}$ . При пикова плазмена концентрация, средното съотношение на концентрациите на лекарството в плазмата и в кръвта е  $\sim 1,0$ , а средното съотношение на концентрациите на лекарството в семенната течност и в плазмата е  $\sim 4,0$ .

*In vitro* свързването на тенофовир с човешки плазмени протеини е  $< 0,7\%$  и е независимо от концентрацията в интервала 0,01-25  $\mu\text{g/ml}$ . *Ex vivo* свързването на тенофовир алафенамид с човешки плазмени протеини в проби, взети по време на клинични проучвания, е приблизително 80%.

### Биотрансформация

Елвитегравир подлежи основно на оксидативен метаболизъм чрез CYP3A и второстепенно глюкурониране чрез ензимите UGT1A1/3. След перорално приложение на потенциран [ $^{14}\text{C}$ ]-елвитегравир, елвитегравир е преобладаващата форма в плазмата, представляваща  $\sim 94\%$  от циркулиращата радиоактивност. Метаболити на ароматно или алифатно хидроксилиране, или на глюкурониране се откриват в много ниски нива, показвайки значително по-ниска антивирусна активност срещу HIV-1 и не допринасят за общата антивирусна активност на елвитегравир.

Кобицистат се метаболизира чрез окисление, медирано от CYP3A (главен път) и/или с CYP2D6 (второстепенен път), и не претърпява глюкурониране. След перорално приложение на [ $^{14}\text{C}$ ]-кобицистат 99% от циркулиращата радиоактивност в плазмата е непроменен кобицистат.



*In vitro* проучванията показват, че емтрицитабин не е инхибитор на човешките CYP ензими. След приложение на [<sup>14</sup>C]-емтрицитабин пълното възстановяване на дозата емтрицитабин се постига в урината (~86%) и фекалиите (~14%). Тринадесет процента от дозата се възстановява в урината под формата на три предполагаеми метаболита. Биотрансформацията на емтрицитабин включва окисление на тиоловата група до получаване на 3'-сулфоксид диастереомери (~9% от дозата) и конюгиране с глюкуронова киселина до получаване на 2'-О-глюкуронид (~4% от дозата). Не са идентифицирани други метаболити.

Метаболизмът е основен път за елиминиране за тенофовир алафенамид при хора, отговаряйки за > 80% от пероралната доза. *In vitro* проучвания са показали, че тенофовир алафенамид се метаболизира до тенофовир (основен метаболит) от катепсин А в РВМС (включително лимфоцити и други таргетни за HIV клетки) и макрофаги; и от карбоксилестераза-1 в хепатоцитите. *In vivo* тенофовир алафенамид се хидролизира в клетките, за да образува тенофовир (основен метаболит), който се фосфорилира до активния метаболит тенофовир дифосфат. В клинични проучвания при хора, перорална доза от 10 mg тенофовир алафенамид в Genvoya е довела до концентрации на тенофовир дифосфат > 4 пъти по-високи в РВМС и > 90% по-ниски концентрации на тенофовир в плазмата, в сравнение с перорална доза от 245 mg тенофовир дизопроксил (като фумарат) в E/C/F/TDF.

*In vitro* тенофовир алафенамид не се метаболизира от CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6. Тенофовир алафенамид се метаболизира минимално от CYP3A4. При едновременно приложение с умерения тестов индуктор на CYP3A ефавиренц, експозицията на тенофовир алафенамид не се повлиява значително. След приложение на тенофовир алафенамид, плазмената [<sup>14</sup>C]-радиоактивност е показала време-зависим профил с най-голямо присъствие на тенофовир алафенамид в първите няколко часа, и на пикочна киселина в оставащия период.

#### Елиминиране

След перорално приложение на [<sup>14</sup>C]-елвитегравир/ритонавир 94,8% от дозата се възстановява във фекалиите, което отговаря на хепатобилиарна екскреция на елвитегравир; 6,7% от приложената доза се възстановява в урината. Медианата на терминалния плазмен полуживот на елвитегравир след прилагане на E/C/F/TDF е приблизително 12,9 часа.

След перорално приложение на [<sup>14</sup>C]-кобицистат 86% и 8,2% от дозата се възстановява съответно във фекалиите и урината. Медианата на терминалния плазмен полуживот на кобицистат след прилагане на E/C/F/TDF е приблизително 3,5 часа и свързаната с това експозиция на кобицистат дава C<sub>trough</sub> за елвитегравир приблизително 10 пъти над коригираната за свързането с протеините IC<sub>95</sub> за дивия тип HIV-1 вирус.

Емтрицитабин се екскретира основно от бъбреците, като цялата приложена доза се възстановява в урината (приблизително 86%) и фекалиите (приблизително 14%). Тринадесет процента от общата доза емтрицитабин се възстановява в урината като три метаболита. Системният клирънс на емтрицитабин е средно 307 ml/min. След перорално приложение елиминационният полуживот на емтрицитабин е приблизително 10 часа.

Бъбречната екскреция на интактен тенофовир алафенамид е второстепенен път с < 1% от дозата, която се елиминира в урината. Тенофовир алафенамид се елиминира основно след метаболизъм до тенофовир. Тенофовир алафенамид и тенофовир имат медиана на плазмен полуживот съответно 0,51 и 32,37 часа. Тенофовир се елиминира от тялото чрез бъбреците посредством гломерулна филтрация и активна тубулна секреция.

## Фармакокинетика при специални популации

### Възраст, пол и етническа принадлежност

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката, свързани с пола или етническата принадлежност, за потенцирания с кобицистат елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин или тенофовир алафенамид.

Експозициите на елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин, тенофовир и тенофовир алафенамид, постигнати при 24 пациенти в юношеска възраст от 12 до < 18 години, които са получавали Genvoia в проучване GS-US-292-0106, са били подобни на тези, постигнати при нелекувани възрастни пациенти след приложение на Genvoia (Таблица 5).

**Таблица 5: Фармакокинетика на елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин, тенофовир и тенофовир алафенамид при нелекувани с антиретровирусна терапия юноши и възрастни**

	Юноши на възраст 12 до < 18 години, ≥ 35 kg					Възрастни				
	Genvoia					Genvoia				
	EVG <sup>a</sup>	COBI <sup>a</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>b</sup>	TFV <sup>b</sup>	EVG <sup>d</sup>	COBI <sup>d</sup>	FTC <sup>d</sup>	TAF <sup>c</sup>	TFV <sup>c</sup>
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	23 840,1 (25,5)	8 240,8 (36,1) <sup>b</sup>	14 424,4 (23,9)	242,8 <sup>b</sup> (57,8)	275,8 (18,4)	22 797,0 (34,7)	9 459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C <sub>max</sub> (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 <sub>tau</sub> (ng/ml)	300,8 (81,0)	25,0 (180,0) <sup>г</sup>	102,4 (38,9) <sup>b</sup>	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 = елвитегравир; COBI = кобицистат; FTC = емтрицитабин; TAF = тенофовир алафенамид фумарат;

TFV = тенофовир

N/A = неприложимо

Данните са представени като средни стойности (%CV).

a n = 24 юноши

б n = 23 юноши

в AUC<sub>last</sub>

г n = 15 юноши

д n = 19 възрастни

е n = 539 (TAF) или 841 (TFV) възрастни

Средните експозиции на елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин, тенофовир и тенофовир алафенамид, постигнати при деца на възраст 8 до < 12 години (> 25 kg; n = 23), получавали Genvoia в проучването GS-US-292-0106, са били по-високи (20 до 80%), отколкото средните експозиции, постигнати при възрастни (таблица 6).

**Таблица 6: Фармакокинетика на елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин, тенофовир и тенофовир алафенамид при деца и възрастни с вирусна супресия**

	Деца на възраст 8 до < 12 години, > 25 kg					Възрастни				
	Genvoia					Genvoia				
	EVG <sup>a</sup>	COBI <sup>a</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>a</sup>	TFV <sup>a</sup>	EVG <sup>d</sup>	COBI <sup>d</sup>	FTC <sup>d</sup>	TAF <sup>c</sup>	TFV <sup>c</sup>
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	33 813,9 (57,8) <sup>b</sup>	15 890,7 (51,7) <sup>b</sup>	20 629,2 (18,9) <sup>b</sup>	332,9 <sup>f</sup> (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 <sub>max</sub> (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 <sub>tau</sub> (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 = елвитегравир; COBI = кобицистат; FTC = емтрицитабин; TAF = тенофовир алафенамид фумарат;

TFV = тенофовир

N/A = неприложимо

Данните са представени като средни стойности (%CV).

a n = 23 деца;

б n = 22 деца

в n = 20 деца

г AUC<sub>last</sub>

д n = 19 възрастни

е n = 539 (TAF) или 841 (TFV) възрастни

#### *Бъбречно увреждане*

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на елвитегравир, кобицистат, тенофовир алафенамид или тенофовир между здравите участници и пациентите с тежко бъбречно увреждане (изчислен CrCl > 15, но < 30 ml/min) в проучванията съответно на потенциран с кобицистат елвитегравир или на тенофовир алафенамид. Средната системна експозиция на емтрицитабин е била по-висока при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml), отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция (11,8 µg•h/ml).

#### *Чернодробно увреждане*

И елвитегравир, и кобицистат се метаболизират и елиминират основно от черния дроб. Проучване на фармакокинетиката на потенциран с кобицистат елвитегравир е проведено при пациенти, неинфектирани с HIV-1, с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B). Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на елвитегравир или кобицистат между пациентите с умерено чернодробно увреждане и участници с нормална чернодробна функция. Ефектът на тежко чернодробно увреждане (Child Pugh клас C) върху фармакокинетиката на елвитегравир или кобицистат не е изучаван.

Фармакокинетиката на емтрицитабин не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане; емтрицитабин, обаче, не се метаболизира в значителна степен от чернодробните ензими, така че влиянието на чернодробното увреждане би трябвало да е ограничено.

Не са наблюдавани клинично значими промени във фармакокинетиката на тенофовир алафенамид или неговия метаболит тенофовир при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане общите плазмени концентрации на тенофовир алафенамид и тенофовир са по-ниски от наблюдаваните при участници с нормална чернодробна функция. Когато се коригират за свързване с протеините, плазмената концентрация на несвързания (свободен) тенофовир алафенамид при пациенти с тежко чернодробно увреждане и при участници с нормална чернодробна функция е подобна.

#### *Коинфекция с вируса на хепатит В и/или хепатит С*

Фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир алафенамид не е напълно оценена при пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В и/или С. Ограничени данни от популационния фармакокинетичен анализ (n=24) показват, че инфекцията с вируса на хепатит В и/или С няма клинично значим ефект върху експозицията на потенциран елвитегравир.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Елвитегравир показва отрицателни резултати при *in vitro* бактериален тест за мутагенност (тест на Ames) и при *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове в дози до 2 000 mg/kg. При *in vitro* тест за хромозомни аберации елвитегравир показва отрицателни резултати по отношение на метаболитната активация; наблюдаван е, обаче, нееднозначен отговор при липса на активация.

Кобицистат не е мутагенен или кластогенен при конвенционални тестове за генотоксичност. *Ex vivo* проучванията при зайци и *in vivo* проучванията при кучета предполагат, че кобицистат има малък потенциал за удължаване на QT интервала и може леко да удължи PR интервала, както и да понижи левокамерната функция в концентрации поне 11 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчителната дневна доза от 150 mg. При едно клинично проучване на 35 здрави участници ехокардиограмите, направени на изходно ниво и след прием на 150 mg кобицистат веднъж дневно в продължение на поне 15 дни не показват клинично значима промяна на левокамерната функция.

Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци с кобицистат не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. Наблюдавани са, обаче, повишена честота на постимплантационна загуба и понижено тегло на фетусите при плъхове, свързани със значимо намаляване на телесното тегло на майката при доза от 125 mg/kg/ден.

Неклиничните данни за емтрицитабин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Елвитегравир, кобицистат и емтрицитабин са демонстрирали нисък карциногенен потенциал при мишки и плъхове.

Неклиничните проучвания на тенофовир алафенамид при плъхове и кучета показват, че костите и бъбреците са основните таргетни органи за токсичност. Токсичността за костите е наблюдавана като намалена костна минерална плътност при плъхове и кучета при експозиции на тенофовир най-малко четири пъти по-големи от очакваните след приложение на Genvoya. Минимална инфилтрация с хистоцити е била налична в окото при кучета при експозиции на тенофовир алафенамид и тенофовир приблизително съответно 4 и 17 пъти по-високи, спрямо онези, очаквани след приложение на Genvoya.

Тенофовир алафенамид не е мутагенен или кластогенен при конвенционални тестове за генотоксичност.

Тъй като има по-ниска експозиция на тенофовир при плъхове и мишки след приложение на тенофовир алафенамид в сравнение с тенофовир дизопроксил, проучвания за карциногенност и едно перинатално проучване при плъхове са проведени само с тенофовир дизопроксил. Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. Тенофовир дизопроксил, обаче, намалява индекса на жизнеността и телесната маса на кутрета при проучване за пери- и постанатална токсичност при токсични за майката дози.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Лактоза (като монохидрат)  
Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Хидроксипропилцелулоза  
Силициев диоксид  
Натриев лаурилсулфат  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Поливинилов алкохол (E1203)  
Титанов диоксид (E171)  
Полиетиленгликол (E1521)  
Талк (E553B)  
Индигокармин алуминиев лак (E132)

Железен оксид, жълт (E172).

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка от полипропилен с непрекъсната резба, с покритие от индукционно активиран слой от алуминиево фолио, съдържаща 30 филмирани таблетки. Всяка бутилка съдържа силикагел за сушител и полиестерна спирала.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки и картонена опаковка, съдържаща 90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 19 Ноември 2015 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg филмирани таблетки  
Елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg елвитегравир, 150 mg кобицистат, 200 mg емтрицитабин и тенофовир алафенамид fumarat, съответстващи на 10 mg тенофовир алафенамид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза, вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки  
30 таблетки

90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки  
90 (3 бутилки с по 30) таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. **Съхранявайте бутилката плътно затворена.**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1061/001 30 филмирани таблетки  
EU/1/15/1061/002 90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Genvoya [Само върху вторичната опаковка]

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор [Само върху вторичната опаковка]

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер}  
SN: {номер}  
NN: {номер}  
[Само върху вторичната опаковка]

**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg филмирани таблетки Елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид (Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Genvoya и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Genvoya
3. Как да приемате Genvoya
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Genvoya
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**Ако Genvoya е предписан на Вашето дете, обърнете внимание, че цялата информация в тази листовка е адресирана към Вашето дете (в този случай четете „Вашето дете“ вместо „Вас“).**

#### 1. Какво представлява Genvoya и за какво се използва

Genvoya съдържа четири активни съставки:

- **елвитегравир**, антиретровирусно лекарство, познато като инхибитор на интегразата
- **кобицистат**, усилва ефектите на елвитегравир (фармакокинетичен енхансер)
- **емтрицитабин**, антиретровирусно лекарство, познато като нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (НИОТ)
- **тенофовир алафенамид**, антиретровирусно лекарство, познато като нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза (НТИОТ)

Genvoya представлява една таблетка за **лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (Human Immunodeficiency Virus, HIV-1)** ХИВ при възрастни, юноши и деца на и над 6 години, които тежат най-малко 25 kg.

Genvoya намалява количеството на ХИВ в тялото Ви. Това ще подобри имунната Ви система и ще намали риска от развитие на болест, свързана с ХИВ инфекцията.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Genvoya

### Не приемайте Genvoya:

- Ако сте алергични към елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин, тенофовир алафенамид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на тази листовка).
- Ако приемате някое от следните лекарства:
  - алфузозин (използва се за лечение на увеличена простатна жлеза)
  - дабигатран (използва се за предотвратяване и лечение на кръвни съсиреци)
  - амиодарон, хинидин (използват се за нормализиране на неправилен сърдечен ритъм)
  - карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин (използват се за профилактика на гърчове)
  - рифампицин (използва се за профилактика и лечение на туберкулоза и други инфекции)
  - дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин (използват се за лечение на мигренозно главоболие)
  - цизаприд (използва се за облекчаване на някои стомашни проблеми)
  - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, билково лекарство, използвано за лечение на депресия и тревожност) или продукти, които го съдържат
  - ловастатин, симвастатин (използват се за понижаване на холестерола в кръвта)
  - пимозид, луразидон (използват се за лечение на патологични мисли или чувства)
  - силденафил (когато се използва за лечение на белодробна артериална хипертония - белодробно заболяване, което затруднява дишането)
  - перорално прилаган мидазолам, триазолам (използват се за подпомагане на съня и/или за облекчаване на тревожност)

→ Ако нещо от изброеното се отнася за Вас, **не приемайте Genvoya и незабавно уведомете Вашия лекар.**

### Предупреждения и предпазни мерки

Докато приемате Genvoya, трябва да останете под грижите на Вашия лекар.

Когато приемате това лекарство, **вие все още може да предадете ХИВ**, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете заразяване на други хора. Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато приемате Genvoya, при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с ХИВ.

### Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Genvoya:

- Ако имате проблеми с черния дроб или в миналото сте имали **чернодробно заболяване, включително хепатит**. Рискът от тежки и потенциално смъртоносни чернодробни усложнения е повишен при пациенти с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако имате инфекция с хепатит В, Вашият лекар внимателно ще прецени коя е най-добрата терапевтична схема за Вас.

Ако имате инфекция с хепатит В, чернодробните проблеми може да се влошат, след като спрете да приемате Genvoya. Важно е да не спирате приема на Genvoya без да сте се посъветвали с Вашия лекар: Вижте точка 3, *Не спирайте приема на Genvoya*.

- Ако имате **непоносимост към лактоза** (вижте *Genvoya съдържа лактоза* по-долу в тази точка).

## Докато приемате Genvoya

Щом започнете да приемате Genvoya, следете за:

- **Признаци на възпаление или инфекция**
- **Болка и скованост в ставите или проблеми с костите**

→ Ако забележите някой от тези симптоми, незабавно уведомете Вашия лекар. За повече информация вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*.

## Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст 5 години или по-малки, или с тегло под 25 kg, независимо от възрастта. Употребата на Genvoya при деца на възраст 5 години или по-малки все още не е проучена.

## Други лекарства и Genvoya

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Genvoya може да взаимодейства с други лекарства. В резултат на това количеството на Genvoya или на другите лекарства в кръвта Ви може да бъде променено. Това може да спре нормалното действие на лекарствата Ви или може да влоши нежеланите лекарствени реакции. В някои случаи може да се наложи Вашият лекар да промени дозата или да изследва кръвта Ви.

### Лекарства, които никога не трябва да се приемат със Genvoya:

- алфузозин (използва се за лечение на увеличена простатна жлеза)
- амиодарон, хинидин (използват се за нормализиране на неправилен сърдечен ритъм)
- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин (използват се за профилактика на гърчове)
- дабигатран (използва се за предотвратяване и лечение на кръвни съсиреци)
- рифампицин (използва се за профилактика и лечение на туберкулоза и други инфекции)
- дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин (използват се за лечение на мигренозно главоболие)
- цизаприд (използва се за облекчаване на някои стомашни проблеми)
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, билково лекарство, използвано за лечение на депресия и тревожност) или продукти, които го съдържат
- ловастатин, симвастатин (използват се за понижаване на холестерола в кръвта)
- пимозид (използва се за лечение на патологични мисли или чувства)
- силденафил (когато се използва за лечение на белодробна артериална хипертония – белодробно заболяване, което затруднява дишането)
- перорално прилаган мидазолам, триазолам (използват се за подпомагане на съня и/или за облекчаване на тревожност)

→ Ако приемате някое от тези лекарства, не приемайте Genvoya и информирайте незабавно Вашия лекар.

### Лекарства, използвани за лечение на инфекция с хепатит В:

Не трябва да приемате Genvoya с лекарства, съдържащи:

- тенофовир алафенамид
- тенофовир дизопроксил
- ламивудин
- адефовир дипивоксил

→ Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства.



### Други видове лекарства:

Говорете с Вашия лекар, ако приемате:

- **противогъбични средства**, използвани за лечение на гъбични инфекции като:
  - кетоконазол, итраконазол, вориконазол, флуконазол, позаконазол и флуконазол
- **антибиотици**, използвани за лечение на бактериални инфекции, включително туберкулоза, съдържащи:
  - рифабутин, кларитромицин и телитромицин
- **антивирусни лекарства**, използвани за лечение на хепатит С:
  - боцепревир
- **антидепресанти**, използвани за лечение на депресия:
  - лекарства, съдържащи тразодон или есциталопрам
- **седативни и сънотворни средства**, използвани за лечение на тревожност:
  - буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, золпидем и лоразепам
- **имуносупресори**, използвани за контролиране на имунния отговор на организма Ви след трансплантация, като:
  - циклоспорин, сиролимус и такролимус
- **кортикостероиди**, включително:
  - бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон.Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Ако не могат да се използват алтернативи, употребата му трябва да става само след медицинска оценка и при внимателно проследяване от Вашия лекар за кортикостероидни нежелани реакции.
- **лекарства, използвани за лечение на диабет:**
  - метформин
- **контрацептивни средства**, използвани за предпазване от забременяване
- **лекарства за еректилна дисфункция**, използвани за лечение на импотентност, като:
  - силденафил, тадалафил и варденафил
- **лекарства за сърдечни заболявания** като:
  - дигоксин, дизопирамид, флекаинид, лидокаин, мексилетин, пропафенон, метопролол, тимолол, амлодипин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин и верапамил
- **лекарства, използвани за лечение на белодробна артериална хипертония:**
  - бозентан и тадалафил
- **антикоагуланти**, използвани за предотвратяване и лечение на кръвни съсиреци, като:
  - аписабан, едоксабан, ривароксабан и варфарин
- **бронходилататори**, използвани за лечение на астма и други проблеми, свързани с белите дробове:
  - салметерол
- **понижаващи холестерола лекарства** като:
  - аторвастатин и питавастатин
- **лекарства за лечение на подагра:**
  - колхицин

→ **Информирайте Вашия лекар, ако приемате тези или други лекарства.** Не спирайте лечението, без да сте се свързали с Вашия лекар.

- **антиацидни средства**, използвани за лечение на киселини или рефлукс (вижте точка 3, *Как да приемате Genvoya*).

→ **Ако приемате антиацидно средство или мултивитаминна добавка**, приемайте ги поне 4 часа преди или поне 4 часа след Genvoya.

## Бременност и кърмене

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- **Използвайте ефективна контрацепция**, докато приемате Genvoia.

Ако сте бременна, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Ако по време на бременността сте приемали Genvoia, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.

**Недейте да кърмите по време на лечение със Genvoia.** Това се налага, защото някои от активните вещества на това лекарство се отделят в кърмата. Не е препоръчително да кърмите, за да се избегне предаването на вируса на кърмачето чрез кърмата.

## Шофиране и работа с машини

Genvoia може да причини замаяност. Ако почувствате замаяност, когато приемате Genvoia, не шофирайте, не карайте велосипед и не използвайте никакви инструменти или машини.

## Genvoia съдържа лактоза

**Кажете на Вашия лекар, ако имате непоносимост към лактоза или към други захари.** Genvoia съдържа лактоза монохидрат. Ако имате непоносимост към лактоза, или ако са Ви казвали, че имате непоносимост към някои други захари, обсъдете това с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

→ Ако нещо от изброеното се отнася за Вас, **обсъдете го с Вашия лекар, преди да приемете Genvoia.**

## 3. Как да приемате Genvoia

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### Препоръчителната доза е:

**Възрастни:** една таблетка всеки ден с храна

**Юноши и деца на възраст на и над 6 години с тегло най-малко 25 kg:** една таблетка всеки ден с храна

Не дъвчете и не разтрошавайте таблетката.

Ако Ви е трудно да глътнете таблетката цяла, можете да я разделите наполовина. Вземете двете половинки на таблетката една след друга, за да приемете пълната доза. Не съхранявайте разделената таблетка.

**Винаги приемайте дозата, препоръчана от Вашия лекар.** Така се гарантира пълната ефективност на лекарството и се намалява рискът от развитието на резистентност към лечението. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар.

**Не приемайте антиацидни средства или мултивитамици едновременно с Genvoya. Ако приемате антиацидно средство** като алуминиев/магнезиев хидроксид или **мултивитамина добавка**, приемайте ги поне 4 часа преди или поне 4 часа след Genvoya.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Genvoya**

Ако случайно сте приели по-голяма от препоръчителната доза Genvoya, съществува по-голям риск от развитие на възможни нежелани реакции към това лекарство (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*).

За съвет се свържете незабавно с Вашия лекар или с най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас бутилката с таблетките, за да опишете по-лесно какво лекарство сте приели.

### **Ако сте пропуснали да приемете Genvoya**

Важно е да не пропускате доза от Genvoya.

Ако сте пропуснали една доза:

- **Ако го забележите в рамките на 18 часа** от обичайното време за приемане на Genvoya, трябва да вземете таблетката възможно най-скоро. Винаги приемайте таблетката с храна. След това приемете следващата доза както обичайно.
- **Ако го забележите след 18 часа или по-късно** от обичайното време за приемане на Genvoya, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза с храна в обичайното време.

**Ако повърнете след по-малко от 1 час след приема на Genvoya**, вземете друга таблетка с храна.

### **Не спирайте приема на Genvoya**

**Не спирайте приема на Genvoya без да сте се посъветвали с Вашия лекар.** Спирането приема на Genvoya може сериозно да повлияе на отговора Ви към бъдещо лечение. Ако по някаква причина приемът на Genvoya е спрял, посъветвайте се с Вашия лекар преди да започнете отново да приемате таблетки Genvoya.

**Когато запасът Ви от Genvoya започне да намалява**, вземете още от Вашия лекар или фармацевт. Това е много важно, тъй като количеството на вируса може да започне да се повишава, ако лекарството бъде спряно дори и за кратко време. След това заболяването може да се лекува по-трудно.

**Ако имате инфекция както с ХИВ, така и с хепатит В**, е особено важно да не спирате лечението със Genvoya преди първо да се посъветвате с Вашия лекар. Възможно е след спиране на лечението да се наложат кръвни изследвания в продължение на няколко месеца. При някои пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза спиране на лечението не се препоръчва, тъй като може да доведе до влошаване на хепатита Ви, което може да е животозастрашаващо.

→ **Уведомете Вашия лекар незабавно**, ако след спиране на лечението забележите нови или необичайни симптоми, особено ако това са прояви, които бихте свързали с хепатит В инфекция.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на ХИВ инфекция не винаги е възможно да се каже дали някои от нежеланите ефекти са причинени от Genvoya или от други лекарства, които приемате едновременно, или от самото заболяване с ХИВ.

#### Възможни сериозни нежелани реакции: съобщете веднага на лекар

- **Всякакви признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистични инфекции (инфекции, които се развиват при хора със слаба имунна система) може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на тялото, което му позволява да се бори с инфекции, които може да са съществували без очевидни симптоми.
- Могат да възникнат **автоимунни нарушения**, когато имунната система атакува здрави тъкани на тялото, след като започнете приема на лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните нарушения могат да възникнат много месеци след началото на лечението. Следете за някакви симптоми на инфекция или други симптоми като:
  - мускулна слабост
  - слабост, започваща от ръцете и стъпалата и преминаваща нагоре към тялото
  - сърцебиене, треперене на ръцете или хиперактивност.

→ Ако забележите описаните по-горе нежелани реакции, уведомете незабавно Вашия лекар.

#### Много чести нежелани реакции

(може да засегнат повече от 1 на всеки 10 човека)

- гадене

#### Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 човека)

- абнормни сънища
- главоболие
- замайване
- диария
- повръщане
- болки в стомаха
- отделяне на газове (*флатуленция*)
- обрив
- лесна уморяемост

#### Нечести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 100 човека)

- нисък брой червени кръвни клетки (*анемия*)
- депресия
- храносмилателни проблеми с неприятно чувство след хранене (*диспепсия*)
- оток на лицето, устните, езика или гърлото (*ангиоедем*)
- сърбеж (*пруритус*)

→ Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, уведомете Вашия лекар.

### Други ефекти, които може да се наблюдават по време на лечение на ХИВ

Честотата на следните нежелани реакции е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата).

- **Проблеми с костите.** Някои пациенти, приемащи комбинирани антиретровирусни лекарства като Genvoya, може да развият костно заболяване, наречено *остеонекроза* (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителният прием на този вид лекарства, приемът на кортикостероиди, пиенето на алкохол, много слабата имунна система и наднормено тегло може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекроза са:
  - скованост в ставите
  - болки (особено в ханша, колената и раменете)
  - затруднени движения

→ Ако забележите някой от тези симптоми, уведомете Вашия лекар.

### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Genvoya

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Genvoya

**Активните вещества са** елвитегравир, кобицистат, емтрицитабин и тенофовир алафенамид. Всяка филмирана таблетка Genvoya съдържа 150 mg елвитегравир, 150 mg кобицистат, 200 mg емтрицитабин и тенофовир алафенамид фумарат, съответстващи на 10 mg тенофовир алафенамид.

### Другите съставки са

*Ядро на таблетката:*

Лактоза (като монохидрат), микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, хидроксипропилцелулоза, силициев диоксид, натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат.

*Филмово покритие:*

Поливинилов алкохол (E1203), титанов диоксид (E171), полиетиленгликол (E1521), талк (E553B), индигокармин алуминиев лак (E132), жълт железен оксид (E172).

**Как изглежда Genvoуа и какво съдържа опаковката**

Филмираните таблетки Genvoуа са зелени таблетки с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение “GSI” от едната страна и цифрата “510”, оградена с квадратче, от другата. Genvoуа се доставя в бутилки с 30 таблетки (със сушител силикагел, който трябва да остане в бутилката, за да предпазва таблетките). Сушителят силикагел е поставен в отделно саше или контейнер и не трябва да се поглъща.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки и картонена опаковка, съдържаща 90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**Притежател на разрешението за употреба**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ирландия

**Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM/TTTT}> <{месец TTTT}>.

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.