

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg potahované tablety
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje elvitegravirum 150 mg, cobicistatium 150 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirem alafenamidum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 58 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje elvitegravirum 90 mg, cobicistatium 90 mg, emtricitabinum 120 mg a tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirem alafenamidum 6 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 35 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg potahované tablety

Zelená potahovaná tableta ve tvaru tobolky o rozměrech 19 mm x 8,5 mm, na jedné straně tablety vyraženo „GSI“ a na druhé straně tablety „510“.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg potahované tablety

Zelená potahovaná tableta ve tvaru tobolky o rozměrech 16 mm x 7 mm, na jedné straně tablety vyraženo „GSI“ a na druhé straně tablety se nachází půlicí rýha.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Genvoya je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) bez jakýchkoli známých mutací spojených s rezistencí na skupinu inhibitorů integrázy, emtricitabin nebo tenofoviri dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 2 let a s tělesnou hmotností minimálně 14 kg.

Viz body 4.2 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Dospělí a pediatřiční pacienti s tělesnou hmotností minimálně 25 kg.

Užívá se jedna tableta o síle 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg jednou denně s jídlem.

Pediatřiční pacienti ve věku 2 let a starší s tělesnou hmotností minimálně 14 kg a maximálně 25 kg.

Užívá se jedna tableta o síle 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg jednou denně s jídlem.

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Genvoya a uplynulo méně než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, má co nejdříve užít přípravek Genvoya s jídlem a vrátit se k normálnímu rozvrhu dávkování. Jestliže pacient vynechá dávku přípravku Genvoya a uplynulo více než 18 hodin od doby, kdy je přípravek obvykle užíván, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale jednoduše se vrátit k obvyklému rozvrhu dávkování.

Jestliže pacient zvrací do 1 hodiny po užití přípravku Genvoya, má užít další tabletu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku Genvoya (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U dospělých nebo dospívajících (ve věku minimálně 12 let a s tělesnou hmotností minimálně 35 kg) s odhadovanou clearance kreatininu (CrCl) ≥ 30 ml/min není nutná úprava dávkování přípravku Genvoya. U pacientů, u kterých během léčby klesne odhadovaná CrCl pod 30 ml/min, má být léčba přípravkem Genvoya ukončena (viz bod 5.2).

U dospělých v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná $\text{CrCl} < 15$ ml/min) na dlouhodobé hemodialýze není nutná úprava dávkování přípravku Genvoya. Obecně se nemá přípravek Genvoya těmto pacientům podávat, avšak pokud se má za to, že potenciální přínosy převažují možné riziko (viz body 4.4 a 5.2), lze jej použít. Ve dnech hemodialyzační procedury se má přípravek Genvoya podat po ukončení hemodialýzy.

Přípravek Genvoya se nemá podávat pacientům s odhadovanou $\text{CrCl} \geq 15$ ml/min a < 30 ml/min nebo < 15 ml/min bez dlouhodobé hemodialýzy, protože bezpečnost přípravku Genvoya u těchto populací nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje k doporučenému dávkování u dětí mladších 12 let s poruchou funkce ledvin ani u dětí a dospívajících mladších 18 let v terminálním stadiu onemocnění ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A podle Child-Pugha) nebo středně těžkou (třída B podle Child-Pugha) poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Genvoya. Přípravek Genvoya nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha) studován; z tohoto důvodu se používání přípravku Genvoya nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Genvoya u dětí ve věku do 2 let nebo s tělesnou hmotností < 14 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Genvoya se má užívat perorálně, jednou denně, s jídlem (viz bod 5.2). Vzhledem k hořké chuti se nedoporučuje potahované tablety kousat nebo drtit. U pacientů, kteří nemohou spolknout tabletu vcelku, může být tableta rozdělena na dvě poloviny a ty užity jedna po druhé, čímž se zajistí, že bude ihned užita celá dávka.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání přípravku Genvoya s léčivými přípravky, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP3A a u nichž jsou zvýšené plazmatické koncentrace spojovány se závažnými nebo život ohrožujícími účinky. Proto přípravek Genvoya nemá být současně podáván zejména s následujícími léčivými přípravky (viz body 4.4 a 4.5):

- antagonisté alfa₁ adrenoreceptorů: alfuzosin
- antiarytmika: amiodaron, chinidin
- námelové alkaloidy: dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin
- prokinetika: cisaprid
- inhibitory HMG Co-A reduktázy: lovastatin, simvastatin
- látka upravující hladinu lipidů: lomitapid
- neuroleptika/antipsychotika: pimoqid, lurasidon
- inhibitory PDE-5: sildenafil k léčbě plicní arteriální hypertenze
- sedativa/hypnotika: perorálně podávaný midazolam, triazolam

Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A kvůli potenciální ztrátě virologické odpovědi a možné rezistenci na přípravek Genvoya. Proto přípravek Genvoya nemá být současně podáván zejména s následujícími léčivými přípravky (viz body 4.4 a 4.5):

- antikonvulziva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- antimykobakteriální přípravky: rifampicin
- rostlinné přípravky: třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

Společné podávání s dabigatran-etexilátem, substrátem P-glykoproteinu (P-gp) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti souběžně infikovaní HIV a virem hepatitidy B nebo C

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C, kteří užívají antiretrovirovou terapii, existuje zvýšené riziko vzniku závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků.

Bezpečnost a účinnost přípravku Genvoya u pacientů souběžně infikovaných HIV-1 a virem hepatitidy C (HCV) nebyly stanoveny.

Tenofovir-alafenamid působí proti viru hepatitidy B (HBV). Přerušování léčby přípravkem Genvoya může být u pacientů současně infikovaných HIV a HBV spojeno s těžkou akutní exacerbací hepatitidy. Pacienti souběžně infikovaní HIV a HBV, kteří přerušují léčbu přípravkem Genvoya, mají být pozorně klinicky i laboratorně sledováni po dobu alespoň několika měsíců po ukončení léčby.

Onemocnění jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Genvoya u pacientů se závažnými onemocněními jater nebyla stanoveny.

U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (*combination antiretroviral therapy*, CART) projevuje zvýšená četnost abnormalit funkce jater a tyto pacienty je třeba kontrolovat v souladu se standardní praxí. Prokáže-li se u těchto pacientů zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušeni nebo vysazení léčby.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a změnou životního stylu. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný důkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu infekce HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipázemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou takové neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analog nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení léčby CART. Relevantní příklady zahrnují cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních poruch (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do nástupu je však variabilnější a tyto příhody mohou nastat mnoho měsíců po zahájení léčby.

Oportunní infekce

U pacientů, kterým je podáván přípravek Genvoya nebo kteří podstupují jinou antiretrovirovou terapii, se mohou i nadále vyvíjet oportunní infekce nebo mohou nastat jiné komplikace HIV infekce. Proto mají být pod klinickým dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů trpících nemocemi souvisejícími s HIV.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Nefrotoxicita

Po uvedení na trh byly u přípravků obsahujících tenofovir-alafenamid hlášeny případy poruchy funkce ledvin, včetně akutního renálního selhání a proximální renální tubulopatie. Možné riziko nefrotoxicity vyplývající z chronické expozice nízkým hladinám tenofoviru v důsledku dávkování tenofovir-alafenamidu nelze vyloučit (viz bod 5.3).

Doporučuje se, aby byla u všech pacientů před léčbou nebo při zahájení léčby přípravkem Genvoya vyhodnocena funkce ledvin a aby byla u všech pacientů dle klinické potřeby sledována také v průběhu léčby. Pokud u pacienta dojde ke klinicky významnému zhoršení funkce ledvin nebo se vyskytnou příznaky proximální renální tubulopatie, je nutné zvážit přerušování léčby přípravkem Genvoya.

Pacienti v terminálním stadiu onemocnění ledvin na dlouhodobé hemodialýze

Obecně se nemá přípravek Genvoya podávat dospělým v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze, lze jej však použít, pokud potenciální přínosy převažují možné riziko (viz bod 4.2). Ve studii přípravku Genvoya podávaného dospělým pacientům infikovaným HIV-1 v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze byla účinnost zachována po dobu 48 týdnů, ale expozice emtricitabinu byla významně vyšší než u pacientů s normální renální funkcí. Ačkoli nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy, důsledky zvýšené expozice emtricitabinu zůstávají neznámé (viz body 4.8 a 5.2).

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Některé léčivé přípravky nemají být současně podávány s přípravkem Genvoya (viz body 4.3 a 4.5).

Přípravek Genvoya nemá být podáván současně s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky (viz bod 4.5).

Přípravek Genvoya nemá být současně podáván s léčivými přípravky, které obsahují tenofovir-alafenamid, tenofovir-disoproxil, lamivudin nebo adefovir-dipivoxil, používanými k léčbě infekce HBV (viz bod 4.5).

Požadavky na antikoncepci

Pacientky ve fertilním věku mají používat buď hormonální antikoncepci obsahující nejméně 30 µg ethinylestradiolu a drospirenon, nebo norgestimát jako progestogen, nebo alternativní spolehlivou metodu antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6). Je třeba se vyhnout užívání přípravku Genvoya s perorálními antikoncepčními přípravky, které obsahují jiné progestogeny (viz bod 4.5). Při současném podávání s přípravkem Genvoya se očekává zvýšení plazmatických koncentrací drospirenonu a doporučuje se klinické sledování kvůli možnosti vzniku hyperkalemie (viz bod 4.5).

Těhotenství

Bylo prokázáno, že při léčbě kobicistatem a elvitegravirem v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství dochází k nižším expozicím elvitegraviru (viz bod 5.2). Hladiny kobicistatu klesají a nemusí docházet k jeho dostatečnému posilujícímu účinku (tzv. *boosting*). Výrazné snížení expozice elvitegraviru může způsobit virologické selhání a zvýšené riziko přenosu infekce HIV z matky na dítě. Léčba přípravkem Genvoya proto nemá být zahajována v průběhu těhotenství. Ženy, které při léčbě přípravkem Genvoya otěhotní, mají být převedeny na alternativní režim (viz bod 4.6).

Pediatrická populace

U pacientů ve věku od 3 do < 12 let, kterým byl ve studii GS-US-292-0106 podáván přípravek Genvoya po dobu 48 týdnů, bylo hlášeno snížení BMD ($\geq 4\%$) páteře a celého těla kromě hlavy (TBLH) (viz body 4.8 a 5.1). Dlouhodobé účinky změn BMD na rostoucí kost, včetně rizika vzniku

fraktur, jsou neznámé. K rozhodnutí o vhodném monitorování během léčby se doporučuje multidisciplinární přístup.

Pomocné látky

Přípravek Genvoya obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Genvoya nemá být současně podáván s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky. Proto se informace o lékových interakcích s jinými antiretrovirovými (včetně inhibitorů proteáz [IP] a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy [NNRTI]) neuvádějí (viz bod 4.4). Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Přípravek Genvoya nemá být současně podáván s léčivými přípravky, které obsahují tenofovir-alafenamid, tenofovir-disoproxil, lamivudin nebo adefovir-dipivoxil, používanými pro léčbu HBV infekce.

Elvitegravir

Elvitegravir je primárně metabolizován CYP3A a léčivé přípravky, které indukují nebo inhibují CYP3A, mohou ovlivnit expozici elvitegraviru. Současné podávání přípravku Genvoya s léčivými přípravky, které indukují CYP3A, může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím elvitegraviru a sníženému terapeutickému účinku přípravku Genvoya (viz „Kontraindikace současného užívání“ a bod 4.3). Elvitegravir může indukovat CYP2C9 a/nebo indukovatelné enzymy uridin-difosfát-glukuronosyltransferázy (UGT); jako takový může snižovat plazmatickou koncentraci substrátů těchto enzymů.

Kobicistat

Kobicistat je silný inhibitor mechanismu účinků CYP3A a je také substrátem CYP3A. Kobicistat je současně slabým inhibitorem CYP2D6 a je v menší míře metabolizován CYP2D6. Léčivé přípravky, které inhibují CYP3A, mohou snižovat clearance kobicistatu, což vede ke zvýšeným plazmatickým koncentracím kobicistatu. Léčivé přípravky, z nichž působením enzymu CYP3A vzniká/vznikají aktivní metabolit/metabolity, mohou mít za následek snížení plazmatických koncentrací tohoto aktivního metabolitu/těchto aktivních metabolitů.

Léčivé přípravky, které jsou vysoce závislé na metabolismu CYP3A a mají vysoký metabolismus prvního průchodu (*first-pass effect*), jsou nejnáchylnější k velkému zvýšení expozice při současném podávání s kobicistatem (viz „Kontraindikace současného užívání“ a bod 4.3).

Kobicistat je inhibitorem následujících transportérů: P-gp, protein rezistence karcinomu prsu (BCRP), transportní polypeptid organických aniontů (OATP) 1B1 a OATP1B3. Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou substráty P-gp, BCRP, OATP1B1 a OATP1B3, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto přípravků.

Emtricitabin

In vitro a klinické farmakokinetické studie lékových interakcí prokázaly nízký potenciál interakcí zprostředkovaných CYP při podávání emtricitabinu s dalšími léčivými přípravky. Současné podávání emtricitabinu s léčivými přípravky, které jsou vylučovány aktivní tubulární sekrecí, může zvýšit

koncentrace emtricitabinu a/nebo současně podávaného léčivého přípravku. Léčivé přípravky, které snižují renální funkci, mohou zvyšovat koncentrace emtricitabinu.

Tenofovir-alafenamid

Tenofovir-alafenamid je transportován pomocí P-gp a BCRP. Léčivé přípravky, které silně ovlivňují aktivitu P-gp a BCRP, mohou vést ke změnám absorpce tenofovir-alafenamidu. Avšak po současném podání kobicistatu a přípravku Genvoya je dosažena téměř maximální inhibice P-gp kobicistatem, což vede ke zvýšené dostupnosti tenofovir-alafenamidu s následnými expozicemi srovnatelnými s použitím tenofovir-alafenamidu v dávce 25 mg v monoterapii. Neočekává se, že takové expozice tenofovir-alafenamidu po podání přípravku Genvoya se budou dále zvyšovat při použití v kombinaci s dalším inhibítor P-gp a/nebo BCRP (např. ketokonazol). Na základě údajů ze studie *in vitro* se nepředpokládá, že by současné podávání tenofovir-alafenamidu a inhibítorů xantinoxidázy (např. febuxostatu) zvyšovalo systémovou expozici tenofoviru *in vivo*. *In vitro* a klinické farmakokinetické studie lékových interakcí prokázaly nízký potenciál interakcí zprostředkovaných CYP při podávání tenofovir-alafenamidu s dalšími léčivými přípravky. Tenofovir-alafenamid není inhibítor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2D6. Tenofovir-alafenamid není inhibítor nebo induktorem CYP3A *in vivo*. Tenofovir-alafenamid je substrátem OATP *in vitro*. Inhibitory OATP a BCRP zahrnují cyklosporin.

Kontraindikace současného užívání

Současné podávání přípravku Genvoya a některých léčivých přípravků, které jsou primárně metabolizovány CYP3A, může vést ke zvýšeným koncentracím těchto přípravků v plazmě, což může být spojeno s možností výskytu závažných nebo život ohrožujících nežádoucích účinků, jako jsou periferní vasospasmus nebo ischemie (např. dihydroergotamin, ergotamin, ergometrin) či myopatie, včetně rhabdomyolýzy (např. simvastatin, lovastatin), nebo prodloužená či prohloubená sedace nebo dechový útlum (např. perorálně podávaný midazolam nebo triazolam). Současné podávání přípravku Genvoya a jiných léčivých přípravků primárně metabolizovaných CYP3A, jako jsou amiodaron, lomitapid, chinidin, cisaprid, pimozid, lurasidon, alfuzosin a sildenafil na léčbu plicní arteriální hypertenze, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání přípravku Genvoya a některých léčivých přípravků, které jsou induktory CYP3A, jako je například třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital a fenytoin, může značně snižovat plazmatické koncentrace kobicistatu a elvitegraviru, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence (viz bod 4.3).

Další interakce

Kobicistat a tenofovir-alafenamid nejsou inhibitory humánního UGT1A1 *in vitro*. Není známo, zda jsou kobicistat, emtricitabin nebo tenofovir-alafenamid inhibitory jiných UGT enzymů.

Interakce mezi složkami přípravku Genvoya a možnými současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 1 níže (nárůst je označen „↑“, snížení „↓“, beze změny „↔“). Popisované interakce jsou založeny na studiích provedených s přípravkem Genvoya nebo se složkami přípravku Genvoya (elvitegravir, kobicistat, emtricitabin a tenofovir-alafenamid) jako jednotlivými látkami a/nebo s jejich kombinacemi, nebo se jedná o možné lékové interakce, ke kterým může dojít s přípravkem Genvoya.

Tabulka 1: Interakce mezi jednotlivými složkami přípravku Genvoya a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Genvoya
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketokonazol (200 mg dvakrát denně)/elvitegravir (150 mg jednou denně) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C _{min} : ↑ 67 % C _{max} : ↔ Koncentrace ketokonazolu a/nebo kobicistatu mohou být při současném podávání přípravku Genvoya zvýšeny.	Při současném podávání s přípravkem Genvoya nesmí maximální denní dávka ketokonazolu překročit 200 mg/den. Při současném podávání je nutná opatrnost a doporučuje se klinické sledování.
Itrakonazol ³ Vorikonazol ³ Posakonazol ³ Flukonazol	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Koncentrace itraconazolu, flukonazolu a posakonazolu mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny. Koncentrace vorikonazolu mohou být při současném podávání s přípravkem Genvoya zvýšeny nebo sníženy.	Při současném podávání s přípravkem Genvoya je nutné klinické sledování. Při současném podávání s přípravkem Genvoya nemá maximální denní dávka itraconazolu překročit 200 mg/den. K odůvodnění podávání vorikonazolu současně s přípravkem Genvoya se doporučuje vyhodnotit poměr přínosů a rizik.
Antimykobakteriální přípravky		
Rifabutin (150 mg obden)/elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)	Současné podávání rifabutinu, který je silným induktorem CYP3A, může významně snižovat plazmatické koncentrace kobicistatu a elvitegraviru, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a vývoji rezistence. Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑ 525 % C _{min} : ↑ 394 % C _{max} : ↑ 384 % Elvitegravir: AUC: ↓ 21 % C _{min} : ↓ 67 % C _{max} : ↔ Kobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔	Současné podávání přípravku Genvoya a rifabutinu se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace potřebná, je doporučená dávka rifabutinu 150 mg 3krát týdně v určené dny (například pondělí-středa-pátek). Vzhledem k očekávané zvýšené expozici desacetyl-rifabutinu je nutné zvýšené sledování s ohledem na nežádoucí účinky související s užíváním rifabutinu, včetně neutropenie a uveitidy. Další snižování dávek rifabutinu nebylo studováno. Je třeba mít na paměti, že dávka 150 mg dvakrát týdně nemusí vést k optimální expozici rifabutinu, což může mít za následek riziko rezistence na rifamycin a selhání léčby.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Genvoya
Léčivé přípravky proti viru hepatitidy C		
<p>Ledipasvir (90 mg jednou denně)/sofosbuvir (400 mg jednou denně)/elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)/emtricitabin (200 mg jednou denně)/tenofovir-alafenamid (10 mg jednou denně)⁵</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 93 % C_{max}: ↑ 65 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 28 %</p> <p>Metabolit sofosbuviru GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Metabolit sofosbuviru GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 66 % C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔</p> <p>Kobicistat: AUC: ↑ 53 % C_{min}: ↑ 225 % C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p>	<p>Při současném podávání ledipasviru/sofosbuviru a přípravku Genvoya není vyžadována úprava dávkování.</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Genvoya
Sofosbuvir (400 mg jednou denně)/velpatasvir (100 mg jednou denně)/elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)/emtricitabin (200 mg jednou denně)/tenofovir-alfafenamid (10 mg jednou denně) ⁵	<p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C_{min}: N/A C_{max}: ↔</p> <p>Metabolit sofosbuviru GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 58 % C_{max}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 50 % C_{min}: ↑ 60 % C_{max}: ↑ 30 %</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Kobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 103 % C_{max}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir-alfafenamid: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 20 %</p>	Při současném podávání sofosbuviru/velpatasviru a přípravku Genvoya není vyžadována úprava dávkování.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Genvoya
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg jednou denně) ⁷ /elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)/emtricitabin (200 mg jednou denně)/tenofovir-alafenamid (10 mg jednou denně) ⁵	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 27 % Metabolit sofosbuviru GS-331007: AUC: ↑ 43 % C _{min} : N/A C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 46 % C _{max} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171 % C _{min} : ↑ 350 % C _{max} : ↑ 92 % Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 32 % C _{max} : ↔ Kobicistat: AUC: ↑ 50 % C _{min} : ↑ 250 % C _{max} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir-alafenamid: AUC: ↔ C _{min} : N/A C _{max} : ↓ 21 %	Při současném podávání sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru a přípravku Genvoya není vyžadována úprava dávkování.
Makrolidová antibiotika		
Klarithromycin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Koncentrace klarithromycinu a/nebo kobicistatu mohou být při současném podávání s přípravkem Genvoya změněny.	Dávkování klarithromycinu má vycházet z CrCl pacienta při zvážení účinku kobicistatu na CrCl a sérový kreatinin (viz bod 4.8). Pacienti s CrCl 60 ml/min nebo vyšší: není nutná úprava dávkování klarithromycinu. Pacienti s CrCl mezi 30 ml/min a 60 ml/min: dávka klarithromycinu má být snížena o 50 %.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Genvoya
Telithromycin	<p>Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya.</p> <p>Koncentrace telithromycinu a/nebo kobicistatu mohou být při současném podávání s přípravkem Genvoya změněny.</p>	Při současném podávání s přípravkem Genvoya se doporučuje klinické sledování.
ANTIKONVULZIVA		
Karbamazepin (200 mg dvakrát denně)/elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)	<p>Současné podávání karbamazepinu, který je silným induktorem CYP3A, může významně snižovat plazmatické koncentrace kobicistatu.</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 69 % C_{min}: ↓ 97 % C_{max}: ↓ 45 %</p> <p>Kobicistat: AUC: ↓ 84 % C_{min}: ↓ 90 % C_{max}: ↓ 72 %</p> <p>Karbamazepin: AUC: ↑ 43 % C_{min}: ↑ 51 % C_{max}: ↑ 40 %</p> <p>Karbamazepin-10,11-epoxid: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 27 %</p>	Karbamazepin snižuje plazmatické koncentrace elvitegraviru a kobicistatu, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a vývoji rezistence. Současné podávání přípravku Genvoya s karbamazepinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Genvoya
GLUKOKORTIKOIDY		
Kortikosteroidy		
<p>Kortikosteroidy jsou primárně metabolizovány CYP3A (včetně betamethasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu).</p>	<p>Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya.</p> <p>Plazmatické koncentrace těchto léčivých látek mohou být zvýšené při současném podávání přípravku Genvoya, což má za následek snížení sérových koncentrací hydrokortisonu.</p>	<p>Souběžné užívání přípravku Genvoya a kortikosteroidů, které jsou metabolizovány CYP3A (např. flutikason-propionátu nebo jiných kortikosteroidů pro intranazální nebo inhalační podání) může zvýšit riziko rozvoje systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese.</p> <p>Souběžné podávání s kortikosteroidy metabolizovanými CYP3A se nedoporučuje, pokud možný přínos pro pacienta nepřeváží riziko. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. Má se zvážit používání alternativních kortikosteroidů, které jsou méně závislé na metabolismu CYP3A, např. beklomethasonu pro intranazální nebo inhalační podání, a to zejména při dlouhodobém používání.</p> <p>Při souběžném podávání s kortikosteroidy aplikovanými na kůži citlivými na inhibici CYP3A, viz souhrn údajů o přípravku pro daný kortikosteroid pro podmínky nebo použití, které zvyšují jeho systémovou absorpci.</p>
LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY nebo PERORÁLNÍ DOPLŇKY STRAVY OBSAHUJÍCÍ POLYVALENTNÍ KATIONTY (např. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
<p>Antacidová suspenze obsahující hořčík/hliník (20 ml jednorázová dávka)/elvitegravir (50 mg jednorázová dávka)/ritonavir (100 mg jednorázová dávka)</p>	<p>Elvitegravir (antacidová suspenze podaná za ± 2 hodiny): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir (současné podávání): AUC: ↓ 45 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 47 %</p> <p>Při podávání spolu s antacidami jsou plazmatické koncentrace elvitegraviru sníženy v důsledku lokální tvorby komplexů v gastrointestinálním traktu, nikoli v důsledku změn žaludečního pH.</p>	<p>Doporučuje se odstup alespoň 4 hodiny mezi podáním přípravku Genvoya a antacid, léčivých přípravků nebo perorálních doplňků stravy obsahujících polyvalentní kationty.</p> <p>Informace o jiných přípravcích snižujících žaludeční kyselost (např. antagonistech receptorů H₂ a inhibitech protonové pumpy) viz bod „Studie provedené s jinými léčivými přípravky“.</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C_{max}, C_{min}¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Genvoya
Doplňky s vápníkem nebo železem (včetně multivitaminů) Jiná antacida obsahující kationty Laxativa obsahující kationty Sukralfát Pufrované léčivé přípravky	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Předpokládá se, že při podávání s antacidy, léčivými přípravky nebo perorálními doplňky stravy obsahujícími polyvalentní kationty jsou plazmatické koncentrace elvitegraviru sníženy v důsledku lokální tvorby komplexů v gastrointestinálním traktu, nikoli v důsledku změn žaludečního pH.	
PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA		
Metformin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Kobicistat způsobuje reverzibilní inhibici MATE1 a při současném podávání s přípravkem Genvoya mohou být koncentrace metforminu zvýšeny.	U pacientů užívajících přípravek Genvoya se doporučuje pečlivé sledování a úprava dávkování metforminu.
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Methadon (80-120 mg)/elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)	Methadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Kobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Není nutná žádná úprava dávkování methadonu.
Buprenorfin/naloxon (16/4 až 24/6 mg)/elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)	Buprenorfin: AUC: ↑ 35 % C _{min} : ↑ 66 % C _{max} : ↔ Naloxon: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 % Kobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Není nutná žádná úprava dávkování buprenorfinu/naloxonu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Genvoya
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Drospirenon/ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednorázová dávka)/kobicistat (150 mg jednou denně)	Nebyly studovány interakce s přípravkem Genvoya. <i>Očekávané</i> Drospirenon: AUC: ↑	Plazmatické koncentrace drospirenonu se mohou zvýšit při současném podání s přípravky obsahujícími kobicistat. Kvůli potenciální hyperkalemii se doporučuje klinické sledování.
Norgestimát (0,180/0,215/0,250 mg jednou denně)/ethinylestradiol (0,025 mg jednou denně)/emtricitabin/tenofovir-alafofenamid (200/25 mg jednou denně) ⁶	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Při současném podávání přípravku Genvoya a hormonálního antikoncepčního přípravku je nutná zvýšená opatrnost. Hormonální antikoncepční přípravek má obsahovat nejméně 30 µg ethinylestradiolu a drospirenon nebo norgestimát jako progestogen nebo pacientky mají používat alternativní spolehlivou metodu antikoncepce (viz body 4.4 a 4.6).
Norgestimát (0,180/0,215 mg jednou denně)/ethinylestradiol (0,025 mg jednou denně)/elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně) ⁴	Norgestimát: AUC: ↑ 126 % C _{min} : ↑ 167 % C _{max} : ↑ 108 % Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25 % C _{min} : ↓ 44 % C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Dlouhodobé účinky podstatného zvýšení expozice progestogenu nejsou známy.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin (0,5 mg jednorázová dávka)/kobicistat (150 mg opakovaná dávka)	Digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41 %	V případě kombinace s přípravkem Genvoya se doporučuje sledovat hladiny digoxinu.
Disopyramid Flekainid Systémově podávaný lidokain Mexiletin Propafenon	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Koncentrace těchto antiarytmik mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	Při současném podávání s přípravkem Genvoya je nutná opatrnost a doporučuje se klinické sledování.
ANTIHYPERTENZIVA		
Metoprolol Timolol	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Koncentrace beta-blokátorů mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	Při současném podávání těchto látek s přípravkem Genvoya se doporučuje klinické sledování a může být nutné snížení dávky.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Genvoya
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Koncentrace blokátorů kalciových kanálů mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	Při současném podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Genvoya se doporučuje klinické sledování terapeutických účinků a nežádoucích účinků.
ANTAGONISTÉ ENDOTELINOVÝCH RECEPTORŮ		
Bosentan	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Současné podávání s přípravkem Genvoya může vést ke sníženým expozicím elvitegraviru a/nebo kobicistatu, ztrátě terapeutického účinku a vývoji rezistence.	Má se zvážit podávání jiných antagonistů endotelinových receptorů.
ANTIAGOAGULANCIA		
Dabigatran	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Současné podávání s přípravkem Genvoya může zvýšit plazmatické koncentrace dabigatranu s podobnými účinky jako u jiných silných inhibitorů P-gp.	Současné podávání přípravku Genvoya s dabigatranem je kontraindikováno.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Současné podávání s přípravkem Genvoya může mít za následek zvýšení plazmatických koncentrací DOAC, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení.	Současné podávání apixabanu, rivaroxabanu nebo edoxabanu s přípravkem Genvoya se nedoporučuje.
Warfarin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Koncentrace warfarinu mohou být ovlivněny při současném podávání s přípravkem Genvoya.	Při současném podávání s přípravkem Genvoya se doporučuje sledování hodnot mezinárodního normalizovaného poměru (<i>international normalised ratio</i> , INR). INR má být dále sledován během prvních týdnů po ukončení léčby přípravkem Genvoya.
ANTIAGREGANCIA		
Klopidogrel	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Předpokládá se, že současné podávání klopidogrelu s kobicistatem snižuje plazmatické koncentrace aktivního metabolitu klopidogrelu, což může snižovat antiagregační aktivitu klopidogrelu.	Současné podávání přípravku Genvoya s klopidogrelem se nedoporučuje.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C_{max}, C_{min}¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Genvoya
Prasugrel	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Nepředpokládá se, že by přípravek Genvoya měl klinicky relevantní účinek na plazmatické koncentrace aktivního metabolitu prasugrelu.	Není nutná žádná úprava dávkování prasugrelu.
INHALAČNÍ BETA- AGONISTÉ		
Salmeterol	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Současné podávání s přípravkem Genvoya může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím salmeterolu, což je spojeno s možností vzniku závažných a/nebo život ohrožujících nežádoucích účinků.	Současné podávání přípravku Genvoya a salmeterolu se nedoporučuje.
INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
Rosuvastatin (10 mg jednorázová dávka)/elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 89 %	Při podávání s elvitegravirem a kobicistatem se koncentrace rosuvastatinu přechodně zvyšují. Při podávání rosuvastatinu v kombinaci s přípravkem Genvoya nejsou nutné úpravy dávkování.
Atorvastatin (10 mg jednorázová dávka)/elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)/emtricitabin (200 mg jednou denně)/tenofovir alafenamid (10 mg jednou denně)	Atorvastatin: AUC: ↑160 % C _{min} : N/A C _{max} : ↑132 % Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Koncentrace atorvastatinu se zvyšují při současném podávání s elvitegravirem a kobicistatem. Začněte na nejnižší možné dávce atorvastatinu za pečlivého sledování při současném podávání přípravku Genvoya.
Pitavastatin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Koncentrace pitavastatinu mohou být při současném podávání s elvitegravirem a kobicistatem zvýšeny.	Při současném podávání přípravku Genvoya s pitavastatinem je nutná opatrnost.
Pravastatin Fluvastatin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Při současném podávání s elvitegravirem a kobicistatem se očekává přechodně zvýšení koncentrace těchto inhibitorů HMG Co-A reductázy.	Při podávání v kombinaci s přípravkem Genvoya nejsou nutné úpravy dávkování.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Genvoya
Lovastatin Simvastatin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya.	Současné podávání přípravku Genvoya s lovastatinem a simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
LÁTKY UPRAVUJÍCÍ HLADINU LIPIDŮ		
Lomitapid	<p>Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya.</p> <p>Metabolismus lomitapidu je vysoce závislý na CYP3A a současné podávání s přípravkem Genvoya může vést ke zvýšeným koncentracím lomitapidu a k možnosti významného zvýšení hladin aminotransferáz.</p>	Současné podávání s lomitapidem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	<p>Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya.</p> <p>Inhibitory PDE-5 jsou primárně metabolizovány CYP3A. Současné podávání s přípravkem Genvoya může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím sildenafilu a tadalafilu, které mohou mít za následek výskyt nežádoucích účinků spojených s inhibitory PDE-5.</p>	<p>Současné podávání přípravku Genvoya a sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze je kontraindikováno.</p> <p>Při současném podávání přípravku Genvoya a tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze je nutná opatrnost, včetně zvažování snížení dávky.</p> <p>Při léčbě erektilní dysfunkce se doporučuje podat současně s přípravkem Genvoya jednu dávku sildenafilu nejvýše 25 mg ze 48 hodin, jednu dávku vardenafilu nejvýše 2,5 mg za 72 hodin, nebo jednu dávku tadalafilu nejvýše 10 mg za 72 hodin.</p>
ANTIDEPRESIVA		
Sertralin (50 mg jednorázová dávka)/elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)/emtricitabin (200 mg jednou denně)/tenofovir-afafenamid (10 mg jednou denně) ⁵	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir-afafenamid: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Sertralin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Koncentrace sertralínu nejsou ovlivněny při současném podávání s přípravkem Genvoya. Při současném podání není nutná úprava dávkování.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Genvoya
Tricyklická antidepresiva (TCA) Trazodon Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) Escitalopram	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Koncentrace antidepresiv mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	Doporučuje se pečlivá titrace dávkování antidepresiva a sledování odpovědi na antidepresivum.
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin Sirolimus Takrolimus	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Koncentrace těchto imunosupresiv mohou být při současném podávání s kobicistatem zvýšeny.	Při současném podávání s přípravkem Genvoya se doporučuje terapeutické sledování.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepát Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Triazolam je primárně metabolizován CYP3A. Současné podávání s přípravkem Genvoya může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím tohoto léčivého přípravku, což je spojeno s možností vzniku závažných nebo život ohrožujících nežádoucích účinků. Koncentrace dalších benzodiazepinů, včetně diazepamu, mohou být při současném podávání s přípravkem Genvoya zvýšeny. Vzhledem k tomu, že eliminace lorazepamu není zprostředkována CYP, se neočekává žádný účinek na plazmatické koncentrace při současném podávání s přípravkem Genvoya.	Současné podávání přípravku Genvoya a triazolamu je kontraindikováno (viz bod 4.3). U jiných sedativ/hypnotik může být nutné snížení dávky a doporučuje se sledování koncentrace.
Perorálně podávaný midazolam (2,5 mg jednorázová dávka)/tenofovir-afafenamid (25 mg jednou denně) Intravenózně podávaný midazolam (1 mg jednorázová dávka)/tenofovir-afafenamid (25 mg jednou denně)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Midazolam je primárně metabolizován CYP3A. V důsledku přítomnosti kobicistatu může současné podávání s přípravkem Genvoya vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím tohoto léčivého přípravku, což je spojeno s možností vzniku závažných nebo život ohrožujících nežádoucích účinků.	Současné podávání přípravku Genvoya a perorálně podávaného midazolamu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na hladiny léčivého přípravku. Průměrná procentuální změna AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Genvoya
ANTIURATIKA		
Kolchicin	Nebyly studovány interakce s žádnou složkou přípravku Genvoya. Současné podávání s přípravkem Genvoya může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím tohoto léčivého přípravku.	Může být nutné snížení dávky kolchicinu. Genvoya se nemá podávat současně s kolchicinem pacientům s poruchou funkce ledvin nebo jater.

N/A = Neuplatňuje se.

DOAC = Přímá perorální antikoagulancia.

1 V případě, že jsou k dispozici údaje ze studií lékových interakcí.

2 Tyto studie byly provedeny s použitím elvitegraviru posíleného („*boosted*“) ritonavirem.

3 Jedná se o léčivé přípravky jedné třídy, kde lze předpokládat podobné interakce.

4 Tato studie byla provedena s použitím elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu.

5 Tato studie byla provedena s použitím přípravku Genvoya.

6 Tato studie byla provedena s použitím emtricitabinu/tenofovir-afafenamidu.

7 Tato studie byla provedena s dodatečným voxilaprevirem 100 mg k dosažení expozic voxilapreviru, které se očekávají u pacientů infikovaných HCV.

Studie provedené s jinými léčivými přípravky

Na základě studií lékových interakcí provedených s přípravkem Genvoya nebo se složkami přípravku Genvoya nebyly zaznamenány ani se neočekávají žádné klinicky významné lékové interakce mezi složkami přípravku Genvoya a následujícími léčivými přípravky: entekavir, famciklovir, ribavirin, famotidin a omeprazol.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Používání přípravku Genvoya má být provázeno používáním účinné antikoncepce (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné dostatečné a dobře kontrolované studie přípravku Genvoya nebo jeho složek u těhotných žen. Údaje o podávání přípravku Genvoya těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1 000 exponovaných ukončených těhotenství) však nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonataální toxicitu spojené s emtricitabinem.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky elvitegraviru, kobicistatu nebo emtricitabinu podávanými samostatně s ohledem na parametry fertility, těhotenství, fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Studie tenofovir-afafenamidu na zvířatech neprokázaly žádné škodlivé účinky na parametry fertility, těhotenství nebo fetální vývoj u tenofovir-afafenamidu (viz bod 5.3).

Bylo prokázáno, že při léčbě kobicistatem a elvitegravirem v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství dochází k nižším expozicím elvitegraviru (viz bod 5.2). Hladiny kobicistatu klesají a nemusí docházet k jeho dostatečnému posilujícímu účinku (tzv. *boosting*). Výrazné snížení expozice elvitegraviru může způsobit virologické selhání a zvýšené riziko přenosu infekce HIV z matky na dítě. Léčba přípravkem Genvoya proto nemá být zahajována v průběhu těhotenství. Ženy, které při léčbě přípravkem Genvoya otěhotní, mají být převedeny na alternativní režim (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda se elvitegravir, kobicistat nebo tenofovir-alafenamid vylučují do lidského mateřského mléka. Emtricitabin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování elvitegraviru, kobicistatu a tenofoviru do mateřského mléka.

Informace o účincích elvitegraviru, kobicistatu, emtricitabinu a tenofoviru na novorozence/kojence jsou nedostatečné. Proto se přípravek Genvoya během kojení nemá podávat.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

O účincích přípravku Genvoya na fertilitu u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. Ve studiích na zvířatech nebyly zjištěny žádné účinky elvitegraviru, kobicistatu, emtricitabinu nebo tenofovir-alafenamidu na páření nebo parametry fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Genvoya může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být informováni o tom, že při léčbě přípravkem Genvoya byly zaznamenány stavy závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Hodnocení nežádoucích účinků vychází z bezpečnostních dat napříč všemi studiemi fáze II a III s přípravkem Genvoya a ze zkušeností získaných po uvedení na trh. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích trvajících 144 týdnů byly nauzea (11 %), průjem (7 %) a bolest hlavy (6 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v tabulce 2 jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Tabulka 2: Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Méně časté:	anemie ¹
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Časté:	abnormální sny
Méně časté:	sebevražedné myšlenky a pokusy o sebevraždu (u pacientů s depresí nebo s psychiatrickým onemocněním v anamnéze), deprese ²
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté:	bolest hlavy, závratě
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté:	nauzea
Časté:	průjem, zvracení, bolest břicha, flatulence
Méně časté:	dyspepsie
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Časté:	vyrážka

Frekvence	Nežádoucí účinek
Méně časté:	angioedém ^{3, 4} , svědění, urtikarie ⁴
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Časté:	únava

- 1 Tento nežádoucí účinek nebyl pozorován v klinických studiích fáze III u přípravku Genvoya, ale byl identifikován v klinických studiích nebo po uvedení emtricitabinu na trh při jeho použití s jinými antiretrovirovými léky.
- 2 Tento nežádoucí účinek nebyl pozorován v klinických studiích fáze III u přípravku Genvoya, ale byl identifikován v klinických studiích s elvitegravirem při jeho použití s jinými antiretrovirovými léky.
- 3 Tento nežádoucí účinek byl identifikován v rámci sledování přípravků obsahujících emtricitabin po uvedení na trh.
- 4 Tento nežádoucí účinek byl identifikován v rámci sledování přípravků obsahujících tenofovir-alafenamid po uvedení na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení léčby CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních poruch (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do nástupu je však variabilnější a tyto případy mohou nastat mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Změny sérového kreatininu

Kobicistat zvyšuje sérový kreatinin v důsledku inhibice tubulární sekrece kreatininu bez ovlivnění glomerulární funkce. V klinických studiích u přípravku Genvoya došlo do 2. týdne léčby ke zvýšení sérového kreatininu, které zůstalo stabilní po dobu 144 týdnů. U dosud neléčených pacientů byla pozorována průměrná změna oproti výchozímu stavu $0,04 \pm 0,12$ mg/dl ($3,5 \pm 10,6$ μ mol/l) po 144 týdnech léčby. Průměrné zvýšení od výchozího stavu bylo ve 144. týdnu menší ve skupině přípravku Genvoya než ve skupině elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofovir-disoproxil (ve formě fumarátu) 245 mg (E/C/F/TDF), (rozdíl -0,04, $p < 0,001$).

Změny lipidových parametrů

U obou léčebných skupin bylo ve studiích u dosud neléčených pacientů ve 144. týdnu pozorováno zvýšení oproti výchozímu stavu při vyšetření lipidových parametrů nalačno, jako je celkový cholesterol, LDL-cholesterol a HDL cholesterol, a triacylglyceroly. Medián zvýšení oproti výchozímu stavu byl ve 144. týdnu vyšší u parametrů ve skupině s přípravkem Genvoya v porovnání se skupinou E/C/F/TDF ($p < 0,001$ pro rozdíl mezi léčebnými skupinami u celkového cholesterolu nalačno, přímého LDL a HDL cholesterolu a triacylglycerolů). Medián (Q1, Q3) změny oproti výchozímu stavu v poměru celkového cholesterolu k HDL cholesterolu ve 144. týdnu byl 0,2 (-0,3; 0,7) ve skupině s přípravkem Genvoya a 0,1 (-0,4; 0,6) ve skupině s kombinací E/C/F/TDF ($p = 0,006$ pro rozdíl mezi léčebnými skupinami).

Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku Genvoya byla hodnocena po dobu 48 týdnů u dospívajících pacientů infikovaných HIV-1 ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností ≥ 35 kg ($n=100$), u dětí ve věku od 7 do < 12 let s tělesnou hmotností > 25 kg ($n = 52$) a u dětí ve věku od 3 do 9 let s tělesnou hmotností ≥ 14 až < 25 kg ($n = 27$). Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Genvoya, byl podobný jako u dospělých. Po 48 týdnech léčby přípravkem Genvoya bylo hlášeno snížení BMD páteře a TBLH ≥ 4 % u 2,1 % (1/47) a 0,0 % dospívajících, u 12,2 % (6/49) a 3,9 %

(2/51) dětí ve věku od 7 do < 12 let s tělesnou hmotností nejméně 25 kg a u 3,7 % (1/27) a 0,0 % u dětí ve věku nejméně 3 let s tělesnou hmotností nejméně 14 kg až < 25 kg.

Další zvláštní populace pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Bezpečnost přípravku Genvoya u 248 pacientů infikovaných HIV-1, kteří buď dosud nebyli léčeni (n = 6) nebo byli virologicky suprimovaní (n = 242), s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace podle Cockcroft-Gaultovy metody [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min), byla hodnocena během 144 týdnů v otevřené klinické studii (GS-US-292-0112). Bezpečnostní profil přípravku Genvoya u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin byl podobný jako u pacientů s normální funkcí ledvin (viz bod 5.1).

Bezpečnost přípravku Genvoya u 55 virologicky suprimovaných pacientů infikovaných HIV-1 v terminálním stadiu onemocnění ledvin (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze byla hodnocena v období 48 týdnů v jednoramenné otevřené klinické studii (GS-US-292-1825). Nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin na dlouhodobé hemodialýze, kteří dostávali přípravek Genvoya (viz bod 5.2).

Pacienti souběžně infikovaní HIV a HBV

Bezpečnost přípravku Genvoya byla hodnocena u 72 pacientů se souběžnou infekcí HIV/HBV, kteří dostávali léčbu HIV v otevřené klinické studii (GS-US-292-1249) do 48. týdne, kdy byli pacienti převedeni z jiného antiretrovirového režimu (který u 69 ze 72 pacientů zahrnoval tenofovir-disoproxil) na přípravek Genvoya. Na základě těchto omezených údajů byl bezpečnostní profil přípravku Genvoya u pacientů souběžně infikovaných HIV/HBV podobný tomu u pacientů s monoinfekcí HIV-1.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity (viz bod 4.8). Léčba předávkování přípravkem Genvoya sestává z celkových podpůrných opatření, zahrnujících monitorování základních životních funkcí a rovněž sledování klinického stavu pacienta.

Jelikož se elvitegravir a kobicistat vysoce vážou na plazmatické proteiny, je nepravděpodobné, že by je bylo možné ve významné míře odstranit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. Emtricitabin může být odstraněn hemodialýzou, při které se odstraní přibližně 30 % dávky emtricitabinu během 3hodinové dialýzy, pokud je zahájena do 1,5 hodiny od podání emtricitabinu. Tenofovir je účinně odstraněn hemodialýzou s extrakčním koeficientem přibližně 54 %. Není známo, zda může být emtricitabin nebo tenofovir odstraněn peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci; antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace. ATC kód: J05AR18.

Mechanismus účinku

Elvitegravir je inhibitor HIV-1 integrázy (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI). Integráza je enzym kódovaný HIV-1, který je nezbytný pro virovou replikaci. Inhibice integrázy brání integraci kyseliny deoxyribonukleové (DNA) HIV-1 do genomové DNA hostitele, čímž zabraňuje tvorbě proviru HIV-1 a šíření virové infekce.

Kobicistat je selektivní inhibitor mechanismu účinku cytochromu P450 (CYP) enzymů z podskupiny CYP3A. Inhibice metabolismu zprostředkovaného CYP3A způsobená kobicistatem zvyšuje systémovou expozici substrátům CYP3A, jako je například elvitegravir, u nichž je biologická dostupnost omezená a poločas zkrácen v důsledku metabolismu závislého na CYP3A.

Emtricitabin je nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NRTI) a nukleosidový analog 2'-deoxycytidinu. Emtricitabin je fosforylován buněčnými enzymy na emtricitabin-trifosfát. Emtricitabin-trifosfát inhibuje replikaci HIV prostřednictvím inkorporace do virové DNA pomocí reverzní transkriptázy (RT) HIV, což vede k ukončení řetězce DNA. Emtricitabin působí proti viru HIV-1, HIV-2 a HBV.

Tenofovir-alafenamid je nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy (NtRTI) a fosfonamidátové prolečivo tenofoviru (analog 2'-deoxyadenosin-monofosfátu). Tenofovir-alafenamid proniká do buněk a v důsledku zvýšené plazmatické stability a intracelulární aktivace přes hydrolyzu katepsinem A je tenofovir-alafenamid účinnější než tenofovir-disoproxil při koncentrování tenofoviru v mononukleárních buňkách periferní krve (PBMC) (zahrnujících lymfocyty a další cílové buňky HIV) a makrofázích. Intracelulární tenofovir je následně fosforylován na farmakologicky aktivní metabolit tenofovir-difosfát. Tenofovir-difosfát inhibuje replikaci HIV inkorporací do virové DNA působením HIV RT, což vede k ukončení řetězce DNA. Tenofovir působí proti viru HIV-1, HIV-2 a HBV.

Antivirová aktivita *in vitro*

Elvitegravir, emtricitabin a tenofovir-alafenamid vykazovaly v buněčné kultuře synergickou antivirovou aktivitu. Při testování v přítomnosti kobicistatu byla zachována antivirová synergie elvitegraviru, emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu.

Antivirová aktivita elvitegraviru vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buňkách, monocytch/makrofágových buňkách a lymfocytech periferní krve. Hodnoty 50 % účinné koncentrace (EC_{50}) byly v rozmezí 0,02 až 1,7 nM. Elvitegravir vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči kmenům HIV-1 A, B, C, D, E, F, G a O (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,1 až 1,3 nM) a aktivitu vůči HIV-2 (EC_{50} byla 0,53 nM).

Kobicistat nevykazuje měřitelnou antivirovou aktivitu vůči HIV-1 a neantagonizuje antivirové účinky elvitegraviru, emtricitabinu nebo tenofoviru.

Antivirová aktivita emtricitabinu vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, buněčných liniích MAGI CCR5 a na PBMC. Hodnoty EC_{50} pro emtricitabin byly v rozmezí 0,0013 až 0,64 μ M. Emtricitabin vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči kmenům HIV-1 A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,007 až 0,075 μ M) a vůči HIV-2 vykazoval kmenově specifickou aktivitu (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,007 až 1,5 μ M).

Antivirová aktivita tenofovir-alafenamidu vůči laboratorním a klinickým izolátům HIV-1 podtypu B byla hodnocena na lymfoblastoidních buněčných liniích, PBMC, primárních monocytch/makrofágových buňkách a na CD4⁺-T lymfocytech. Hodnoty EC_{50} pro tenofovir-alafenamid byly v rozmezí 2,0 až 14,7 nM. Tenofovir-alafenamid vykazoval v buněčné kultuře antivirovou aktivitu vůči všem kmenům skupiny HIV-1 (M, N a O), včetně podtypů A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,10 až 12,0 nM) a vůči HIV-2 vykazoval kmenově specifickou aktivitu (hodnoty EC_{50} byly v rozmezí 0,91 až 2,63 nM).

Rezistence

In vitro

Snížená citlivost na elvitegravir byla nejčastěji spojena s primárními mutacemi integrázy T66I, E92Q a Q148R. Mezi další mutace integrázy, jejichž selekce byla pozorována v buněčné kultuře, patřily H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q a R263K. HIV-1 se substitucemi T66A/K, Q148H/K a N155H selektovanými raltegravirem vykazoval zkříženou rezistenci na elvitegravir.

In vitro nelze prokázat rezistenci na kobicistat v důsledku jeho chybějící antivirové aktivity.

Snížená citlivost na emtricitabin souvisí s mutacemi M184V/I u HIV-1 RT.

Izoláty HIV-1 se sníženou citlivostí na tenofovir-afafenamid exprimují mutaci K65R v HIV-1 RT; kromě toho byla přechodně pozorována mutace K70E v HIV-1 RT. Izoláty HIV-1 s mutací K65R mají citlivost na abakavir, emtricitabin, tenofovir a lamivudin sníženou na nízkou úroveň.

Dosud neléčení pacienti

Ve sdružené analýze byla provedena analýza genotypů na plazmatických izolátech HIV-1 pacientů, kteří dosud nebyli léčeni antiretrovirovou terapií a užívali přípravek Genvoya ve studiích fáze III GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 a měli hladinu HIV-1 RNA ≥ 400 kopií/ml při potvrzeném virologickém selhání, ve 144. týdnu nebo v době předčasného ukončení podávání hodnoceného léku. Do 144. týdne byl pozorován vývoj jedné nebo více primárních mutací spojených s rezistencí na elvitegravir, emtricitabin nebo tenofovir-afafenamid u izolátů HIV-1 od 12 z 22 pacientů s hodnotitelnými genotypovými daty z párových výchozích izolátů a izolátů po selhání léčby přípravkem Genvoya (12 z 866 pacientů [1,4 %]) v porovnání s 12 z 20 izolátů po selhání léčby od pacientů s hodnotitelnými genotypovými daty v léčebné skupině E/C/F/TDF (12 z 867 pacientů [1,4 %]). V izolátech HIV-1 od 12 pacientů s vývojem rezistence ve skupině přípravku Genvoya byly mutace, které se nově objevily, M184V/I (n = 11) a K65R/N (n = 2) v RT a T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) a N155H (n = 2) v integráze. V izolátech HIV-1 od 12 pacientů s vývojem rezistence ve skupině E/C/F/TDF byly mutace, které se objevily, M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) a L210W (n = 1) v RT a E92Q/V (n = 4) a Q148R (n = 2) a N155H/S (n = 3) v integráze. U většiny izolátů HIV-1 od pacientů z obou léčebných skupin, u kterých se vyvinuly mutace na elvitegravir, se vyvinuly mutace rezistentní na emtricitabin i elvitegravir.

Při fenotypových analýzách pacientů z populace pro závěrečnou analýzu rezistence byly přítomny izoláty HIV-1 se sníženou citlivostí na elvitegravir ve skupině přípravku Genvoya u 7 z 22 pacientů (32 %) oproti izolátům HIV-1 u 7 z 20 pacientů (35 %) ve skupině E/C/F/TDF, ve skupině přípravku Genvoya měly sníženou citlivost na emtricitabin izoláty HIV-1 od 8 pacientů (36 %) oproti izolátům HIV-1 od 7 pacientů (35 %) ve skupině E/C/F/TDF. Jeden pacient ve skupině přípravku Genvoya (1 z 22 [4,5 %]) a 2 pacienti ve skupině E/C/F/TDF (2 z 20 [10 %]) měli sníženou citlivost na tenofovir.

Pacienti s virovou supresí

Byli identifikováni tři pacienti s nově vzniklou rezistencí HIV-1 na přípravek Genvoya (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) do 96. týdne v klinické studii virologicky suprimovaných pacientů, kteří byli převedeni z režimu obsahujícího emtricitabin/tenofovir-disoproxil a třetí látku (GS-US-292-0109, n = 959).

U pacientů současně infikovaných HIV a HBV

V klinické studii virologicky suprimovaných pacientů s HIV a současně s chronickou hepatitidou B, kteří užívali přípravek Genvoya po dobu 48 týdnů, (GS-US-292-1249, n = 72) byli 2 pacienti způsobilí pro analýzu rezistence. U těchto 2 pacientů nebyla u HIV-1 ani u HBV zjištěna žádná substituce aminokyseliny spojená s rezistencí na kteroukoli ze složek přípravku Genvoya.

Zkřížená rezistence u dosud neléčených nebo virologicky suprimovaných pacientů infikovaných HIV-1

Viry rezistentní na elvitegravir vykazují různé stupně zkřížené rezistence na INSTI raltegravir v závislosti na typu a počtu mutací. Viry exprimující mutace T66I/A si udržují citlivost na raltegravir,

zatímco většina dalších typů vykazovala sníženou citlivost na raltegravir. Viry exprimující mutace rezistentní na elvitegravir nebo raltegravir zůstávají citlivé na dolutegravir.

Viry rezistentní na emtricitabin se substitucí M184V/I byly zkříženě rezistentní na lamivudin, ale uchovaly si citlivost na didanosin, stavudin, tenofovir a zidovudin.

Mutace K65R a K70E vedou ke snížené citlivosti na abakavir, didanosin, lamivudin, emtricitabin a tenofovir, ale ponechávají citlivost na zidovudin.

Klinické údaje

Dosud neléčení pacienti infikovaní HIV-1

Ve studiích GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 pro léčbu buď přípravkem Genvoya (n = 866) jednou denně, nebo elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofovir-disoproxil (ve formě fumarátu) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) jednou denně. Průměrný věk pacientů byl 36 let (rozmezí 18 - 76), 85 % byli muži, 57 % byli běloši, 25 % byli černoši a 10 % byli Asiaté. Devatenáct procent pacientů byli Hispánci/Latinoameričané. Průměrná výchozí plazmatická hladina HIV-1 RNA byla 4,5 log₁₀ kopií/ml (rozmezí 1,3-7,0) a 23 % pacientů mělo výchozí virovou nálož > 100 000 kopií/ml. Průměrný výchozí počet CD4+ buněk byl 427 buněk/mm³ (rozmezí 0-1 360) a 13 % pacientů mělo počet CD4+ buněk < 200 buněk/mm³.

Při srovnání s E/C/F/TDF prokázal přípravek Genvoya ve 144. týdnu statistickou superioritu při dosahování koncentrace HIV-1 RNA < 50 kopií/ml. Procentuální rozdíl činil 4,2 % (95% CI: 0,6 % až 7,8 %). Výsledky ze sdružené léčby ve 48. a 144. týdnu jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Sdružené virologické výsledky studií GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 ve 48. a 144. týdnu^{a,b}

	48. týden		144. týden	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Rozdíl mezi léčbami	2,0 % (95 % CI: -0,7 % až 4,7 %)		4,2 % (95 % CI: 0,6 % až 7,8 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Žádná virologická data ve 48. nebo 144. týdnu	4 %	6 %	11 %	16 %
Studijní léčba přerušena kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Studijní léčba přerušena z jiných důvodů a poslední dostupný údaj o koncentraci HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^e	2 %	4 %	9 %	11 %
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec nadále na studijní léčbě	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Podíl (%) pacientů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle podskupiny				
Věk				
< 50 let	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 let	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Pohlaví				
Muž	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Žena	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Rasa				
Černošská	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Jiná než černošská	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)

	48. týden		144. týden	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Výchozí virová nálož				
≤ 100 000 kopií/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100 000 kopií/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
Výchozí počet CD4+ buněk				
< 200 buněk/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 buněk/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
HIV-1 RNA < 20 kopií/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Rozdíl mezi léčbami	0,4 % (95 % CI: -3,0 % až 3,8 %)		5,4 % (95 % CI: 1,5 % až 9,2 %)	

E/C/F/TDF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát

a Období 48. týdne je doba od 294. do 377. dne (včetně); období 144. týdne je doba od 966. do 1049. dne (včetně).

b V obou studiích byli pacienti stratifikováni podle výchozí hodnoty HIV-1 RNA (≤ 100 000 kopií/ml, > 100 000 kopií/ml až ≤ 400 000 kopií/ml nebo > 400 000 kopií/ml), podle počtu CD4+ buněk (< 50 buněk/μl, 50-199 buněk/μl nebo ≥ 200 buněk/μl) a podle regionu (USA nebo mimo USA).

c Zařazení pacienti, kteří měli ≥ 50 kopií/ml ve 48. nebo 144. týdnu; pacienti, kteří předčasně přerušili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, pacienti, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti a v době přerušeni vykazovali virovou nálož ≥ 50 kopií/ml.

d Zahnuje pacienty, kteří přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům či úmrtí ve kterémkoli okamžiku od 1. dne přes celé období, pokud důsledkem byly chybějící virologické údaje o léčbě v průběhu určeného období.

e Zahnuje pacienty, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu odvolání souhlasu, při ztrátě možnosti sledování atd.

Průměrné zvýšení počtu CD4+ buněk oproti výchozímu stavu bylo 230 buněk/mm³ u pacientů léčených přípravkem Genvoya a 211 buněk/mm³ u pacientů léčených pomocí E/C/F/TDF (p = 0,024) ve 48. týdnů a 326 buněk/mm³ u pacientů léčených přípravkem Genvoya a 305 buněk/mm³ u pacientů léčených pomocí E/C/F/TDF (p = 0,06) ve 144. týdnů.

Pacienti infikovaní HIV-1 s virologickou supresí

Ve studii GS-US-292-0109 byly hodnoceny účinnost a bezpečnost přechodu buď z efavirenzu (EFV)/emtricitabinu (FTC)/tenofovir-disoproxil, FTC/tenofovir-disoproxil plus atazanaviru (posíleného buď kobicistatem, nebo ritonavirem), nebo E/C/F/TDF na přípravek Genvoya v randomizované, otevřené studii u virologicky suprimovaných (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) dospělých infikovaných HIV-1 (n = 1 436). Pacienti museli být před vstupem do studie stabilně suprimovaní (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) na svém výchozím režimu po dobu minimálně 6 měsíců a museli mít HIV-1 bez rezistence na jakoukoli složku přípravku Genvoya. Pacienti byli na počátku studie randomizováni v poměru 2:1 buď k převodu na přípravek Genvoya (n = 959), nebo k setrvání na výchozí antiretrovirové léčbě (n = 477). Průměrný věk pacientů byl 41 let (rozmezí 21 - 77), 89 % byli muži, 67 % byli běloši a 19 % byli černoši. Průměrný výchozí počet CD4+ buněk byl 697 buněk/mm³ (rozmezí 79-1 951). Pacienti byli stratifikováni podle předchozího režimu léčby. Při screeningu dostávalo 42 % pacientů FTC/tenofovir-disoproxil plus atazanavir (posílený buď kobicistatem, nebo ritonavirem), 32 % pacientů dostávalo E/C/F/TDF a 26 % pacientů dostávalo EFV/FTC/tenofovir-disoproxil.

Přechod z režimu zahrnujícího tenofovir-disoproxil na přípravek Genvoya byl v porovnání s pokračováním výchozího režimu lepší v udržení HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (tabulka 4).

Tabulka 4: Virologické výsledky studie GS-US-292-0109 ve 48^a. a 96^b. týdnu

	48. týden		96. týden	
	Genvoya (n = 959)	Výchozí režim (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Výchozí režim (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	97 %	93 %	93 %	89 %
Rozdíl mezi léčbami	4,1 % (95 % CI: 1,6 % až 6,7 %, p < 0,001 ^c)		3,7 % (95 % CI: 0,4 % až 7,0 %, p < 0,017 ^c)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml^d	1 %	1 %	2 %	2 %
Žádná virologická data ve 48./96. týdnu	2 %	6 %	5 %	9 %
Studijní léčba přerušena kvůli nežádoucím účinkům nebo úmrtí ^e	1 %	1 %	1 %	3 %
Studijní léčba přerušena z jiných důvodů a poslední dostupný údaj o koncentraci HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^f	1 %	4 %	3 %	6 %
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec nadále na studijní léčbě	0 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Podíl (%) pacientů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle předchozího režimu léčby				
EFV/FTC/tenofovir-disoproxil	96 %	90 %	90 %	86 %
FTC/tenofovir-disoproxil plus posílený atazanavir	97 %	92 %	92 %	88 %
E/C/F/TDF	98 %	97 %	96 %	93 %

EFV = efavirenz; FTC = emtricitabin; E/C/F/TDF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát

a Období 48. týdne je doba od 294. do 377. dne (včetně).

b Období 96. týdne je doba od 630. do 713. dne (včetně).

c P-hodnota pro test superiority porovnávající procenta virologické úspěšnosti byla z CMH testu stratifikovaná podle předchozího léčebného režimu (EFV/FTC/tenofovir-disoproxil, FTC/tenofovir-disoproxil plus posílený atazanavir nebo E/C/F/TDF).

d Zařazení pacienti, kteří měli ≥ 50 kopií/ml ve 48. týdnu nebo 96. týdnu; pacienti, kteří předčasně přerušili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, pacienti, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti a v době přerušeni vykazovali virovou nálož ≥ 50 kopií/ml.

e Zahnuje pacienty, kteří přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům či úmrtí ve kterémkoli okamžiku od 1. dne přes celé období, pokud důsledkem byly chybějící virologické údaje o léčbě v průběhu určeného období.

f Zahnuje pacienty, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu odvolání souhlasu, při ztrátě možnosti sledování atd.

Pacienti infikovaní HIV-1 s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin

Ve studii GS-US-292-0112 byly hodnoceny účinnost a bezpečnost přípravku Genvoya v otevřené klinické studii u 242 pacientů infikovaných HIV-1 s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min). Pacienti byli virologicky suprimováni (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) po dobu minimálně 6 měsíců před převedením na léčbu přípravkem Genvoya. Průměrný věk byl 58 let (rozmezí 24-82), s 63 pacienty (26 %), kteří byli ve věku ≥ 65 let. Sedmdesát devět procent byli muži, 63 % byli běloši, 18 % byli černoši a 14 % byli Asiaté. Třináct procent pacientů bylo identifikováno jako Hispánci/Latinoameričané. Ve výchozím stavu mělo 80 pacientů (33 %) eGFR_{CG} < 50 ml/min a 162 pacientů mělo eGFR_{CG} ≥ 50 ml/min a medián eGFR byl 56 ml/min. Průměrný výchozí počet CD4+ buněk byl 664 buněk/mm³ (rozmezí 126-1 813).

Ve 144. týdnu si 83,1 % (197/237 pacientů) udrželo HIV-1 RNA < 50 kopií/ml po převedení na léčbu přípravkem Genvoya.

Ve studii GS-US-292-1825 byly hodnoceny účinnost a bezpečnost přípravku Genvoya v jednoramenné, otevřené klinické studii, do níž bylo zařazeno 55 pacientů infikovaných HIV-1 v terminálním stadiu onemocnění ledvin (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze po dobu

minimálně 6 měsíců před převedením na léčbu přípravkem Genvoya. Pacienti byli virologicky suprimováni (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) po dobu minimálně 6 měsíců před převedením na léčbu přípravkem Genvoya.

Průměrný věk byl 48 let (rozmezí 23-64). Sedmdesát šest procent byli muži, 82 % byli černoši a 18 % byli běloši. Patnáct procent pacientů bylo identifikováno jako Hispánci/Latinoameričané. Průměrný výchozí počet CD4+ buněk byl 545 buněk/mm³ (rozmezí 205-1 473). V 48. týdnu mělo 81,8 % (45/55 pacientů) nadále hladinu HIV-1 RNA < 50 kopií/ml po převedení na léčbu přípravkem Genvoya. U pacientů, kteří byli převedeni na léčbu přípravkem Genvoya, nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v laboratorních vyšetřeních lipidových parametrů nalačno.

Pacienti současně infikovaní HIV a HBV

V otevřené klinické studii GS-US-292-1249 byly hodnoceny účinnost a bezpečnost přípravku Genvoya u dospělých pacientů současně infikovaných HIV-1 a virem chronické hepatitidy B. Ze 72 pacientů bylo 69 před tím léčeno antivirotiky obsahujícími tenofovir-disoproxil. Na začátku léčby přípravkem Genvoya byl u 72 pacientů suprimován HIV (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) nejméně po dobu 6 měsíců, a to se supresí DNA HBV či bez ní, a tito pacienti měli kompenzované jaterní funkce. Průměrný věk byl 50 let (rozmezí 28-67), 92 % pacientů byli muži, 69 % pacientů byli běloši, 18 % byli černoši a 10 % byli Asiaté. Průměrný počet buněk CD4+ na vstupu byl 636 buněk/mm³ (rozmezí 263-1498). U 86 % pacientů (62 ze 72) byl suprimován HBV (DNA HBV < 29 IU/ml) a 42 % (30 ze 72) bylo na vstupu HBeAg pozitivních.

Z pacientů, kteří byli na vstupu HBeAg pozitivní, bylo ve 48. týdnu dosaženo sérokonverze na anti-HBe u 1 z 30 (3,3 %). Z pacientů, kteří byli na vstupu HBsAg pozitivní, bylo ve 48. týdnu dosaženo sérokonverze na anti-HBs u 3 ze 70 (4,3 %).

Ve 48. týdnu byl u 92 % pacientů (66 ze 72) zachován počet kopií HIV-1 RNA < 50 kopií/ml po převedení na léčbu přípravkem Genvoya. Průměrná změna počtu buněk CD4+ oproti výchozímu stavu ve 48. týdnu byla -2 buňky/mm³. Dvaadvadesát % pacientů (66 ze 72 pacientů) mělo ve 48. týdnu HBV DNA < 29 IU/ml, což bylo zjištěno analýzou typu „missing = failure“ (chybějící údaje = selhání). Z 62 pacientů, u nichž byl na vstupu HBV suprimován, jich 59 zůstalo suprimovaných a u 3 pacientů chyběly údaje. Z 10 pacientů, u nichž nebyl na vstupu HBV suprimován (DNA HBV ≥ 29 IU/ml), u 7 došlo k supresi, u 2 zůstal virus detekovatelný a u 1 pacienta chyběly údaje.

Existují omezené klinické údaje o použití přípravku Genvoya u pacientů současně infikovaných HIV/HBV, kteří dosud nepodstoupili léčbu.

Změny v parametrech kostní minerální denzity

Ve studiích u dosud neléčených pacientů vykazoval přípravek Genvoya menší snížení kostní minerální denzity (BMD) v porovnání s kombinací E/C/F/TDF podle měření metodou analýzy DXA proximálního konce femuru (průměrná změna: -0,8 oproti -3,4 %, p < 0,001) a lumbální páteře (průměrná změna: -0,9 oproti -3,0 %, p < 0,001) po 144 týdnech léčby.

Zlepšení BMD byla zaznamenána v 96. týdnu po převodu na přípravek Genvoya z režimu obsahujícího tenofovir-disoproxil v porovnání s pokračováním v režimu obsahujícím tenofovir-disoproxil.

Změny v parametrech renální funkce

Ve studiích u dosud neléčených pacientů vykazoval přípravek Genvoya nižší dopad na renální bezpečnostní parametry (podle měření odhadované glomerulární filtrace podle Cockcroft-Gaultovy metody a poměru bílkoviny a kreatininu v moči po 144 týdnech léčby a poměru albuminu a kreatininu v moči po 96 týdnech léčby) v porovnání s kombinací E/C/F/TDF (viz také bod 4.4). Až do konce 144-týdenní léčby žádný z pacientů neukončil léčbu přípravkem Genvoya kvůli renální nežádoucí příhodě vzniklé v průběhu léčby, zatímco léčbu kombinací E/C/F/TDF ukončilo 12 pacientů (p < 0,001).

Zlepšený renální bezpečnostní profil byl zachován v průběhu 96. týdne u pacientů, kteří byli převedeni na léčbu přípravkem Genvoya, v porovnání s těmi, kteří zůstali v režimu obsahujícím tenofovir-disoproxil.

Pediatrická populace

Studie GS-US-292-0106

Ve studii GS-US-292-0106 byly hodnoceny účinnost, bezpečnost a farmakokinetika přípravku Genvoya v otevřené studii s dosud neléčenými dospívajícími infikovanými HIV-1 ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností ≥ 35 kg (n = 50) v kohortě 1, s virologicky suprimovanými dětmi ve věku od 7 do < 12 let s tělesnou hmotností > 25 kg (n = 52) v kohortě 2 a s virologicky suprimovanými dětmi ve věku od 3 do 9 let s tělesnou hmotností ≥ 14 až < 25 kg (n = 27) v kohortě 3.

Pacienti v kohortě 1 měli průměrný věk 15 let (rozmezí 12 až 17), 44 % byli muži, 12 % Asiaté a 88 % černoši. Ve výchozím stavu byla průměrná hladina plazmatické HIV-1 RNA 4,6 log₁₀ kopií/ml, medián počtu CD4+ buněk byl 456 buněk/mm³ (rozmezí: 95 až 1 110) a medián CD4+% byl 23 % (rozmezí: 7 až 45 %). Celkem 22 % mělo výchozí plazmatickou hladinu HIV-1 RNA > 100 000 kopií/ml.

V 48. týdnu byla míra virologické odpovědi na přípravek Genvoya u dosud neléčených dospívajících infikovaných HIV-1 podobná jako ve studiích s dosud neléčenými dospělými infikovanými HIV-1. Z pacientů léčených přípravkem Genvoya 92 % (46/50) dosáhlo hladiny HIV-1 RNA < 50 kopií/ml. Průměrné zvýšení počtu CD4+ buněk oproti výchozímu stavu bylo v 48. týdnu 224 buněk/mm³. U 3 pacientů došlo v 48. týdnu k virologickému selhání; nebyla zjištěna virologická rezistence na přípravek Genvoya.

Průměrný věk pacientů v kohortě 2 byl 10 let (rozmezí: 7 až 11), průměrná výchozí tělesná hmotnost 32 kg (rozmezí: 26 až 58), v 42 % byli pacienti muži, 25 % Asiaté a 71 % černoši. Ve výchozím stavu byl medián počtu CD4+ buněk 926 buněk/mm³ (rozmezí: 336 až 1611) a medián CD4+% byl 38 % (rozmezí: 23 až 51 %).

Po převedení na přípravek Genvoya zůstalo v 48. týdnu 98 % (51/52) pacientů v kohortě 2 suprimovaných (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml). V 48. týdnu byla průměrná změna oproti výchozímu počtu CD4+ buněk -66 buněk/mm³, v procentuálním podílu -0,6 %. Jeden z 52 pacientů splnil do 48. týdne kritéria pro zařazení do populace pro analýzu rezistence; do 48. týdne nebyla zjištěna žádná vzniklá rezistence na přípravek Genvoya.

Průměrný věk pacientů v kohortě 3 byl 6 let (rozmezí: 3 až 9), průměrná výchozí tělesná hmotnost 19 kg (rozmezí: 15 až 24), v 37 % byli pacienti muži, 11 % Asijsci a 89 % černoši. Ve výchozím stavu byl medián počtu CD4+ buněk 1 061 buněk/mm³ (rozmezí: 383 až 2 401) a medián počtu CD4+% buněk byl 37 % (rozmezí: 24 až 53 %).

Po převedení na přípravek Genvoya zůstalo v 48. týdnu 96 % (26/27) pacientů v kohortě 3 suprimovaných (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml). V 48. týdnu byla průměrná změna oproti výchozímu počtu CD4+ buněk -179 buněk/mm³, v procentuálním podílu -0,2 %. U jednoho pacienta došlo v 48. týdnu k virologickému selhání; do 48. týdne nebyla zjištěna žádná vzniklá rezistence na přípravek Genvoya.

Studie GS-US-292-1515

Ve studii GS-US-292-1515 byly hodnoceny účinnost a bezpečnost přípravku Genvoya v otevřené studii u virologicky suprimovaných a HIV-1 pozitivních dospívajících ve věku 12–18 let s tělesnou hmotností ≥ 35 kg (n = 50).

Medián věku pacientů ve studii byl 15 let (rozmezí: 12–17 let), 64 % byly ženy a 98 % byli černoši. Medián počtu CD4+ buněk ve výchozím stavu byl 742 buněk/mm³ (rozmezí: 255–1246) a medián procentuálního podílu CD4+ byl 34 % (rozmezí: 21–53 %).

Po převedení na přípravek Genvoya zůstalo ve 48. týdnu 90 % pacientů (45/50) suprimovaných (HIV-1 RNA < 50 kopií /ml). V 48. týdnu byla průměrná změna oproti výchozímu stavu v počtu CD4+ buněk -43 buněk/mm³, v procentuálním podílu -0,1 %. U pěti pacientů došlo k virologickému selhání, které setrvalo do konce studie; žádná fenotypová nebo genotypová rezistence k přípravku Genvoya nebyla zjištěna.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání s jídlem pacientům infikovaným HIV-1 byly pozorovány maximální plazmatické koncentrace přibližně za 4 hodiny po podání dávky u elvitegraviru, za 3 hodiny po podání dávky u kobicistatu, za 3 hodiny po podání dávky u emtricitabinu a za 1 hodinu po podání dávky u tenofovir-alafenamidu. Průměrné hodnoty C_{max} , AUC_{tau} a C_{trough} (průměr ± SD) v ustáleném stavu u pacientů infikovaných HIV-1 byly $1,7 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $0,45 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$ pro elvitegravir, což představuje inhibiční kvocient ~ 10 (poměr C_{trough} : IC_{95} upravený podle vazby na proteiny u HIV-1 divokého typu). Odpovídající průměrné hodnoty C_{max} , AUC_{tau} a C_{trough} (průměr ± SD) v ustáleném stavu byly $1,1 \pm 0,40 \mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $0,05 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ pro kobicistat, $1,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $0,14 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$ pro emtricitabin. Průměrné hodnoty C_{max} a AUC_{tau} pro tenofovir-alafenamid byly $0,16 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$ a $0,21 \pm 0,15 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, v uvedeném pořadí.

U elvitegraviru se hodnoty C_{max} a AUC při podání s lehkým jídlem zvýšily o 22 % a 36 % a při podání s tučným jídlem o 56 % a 91 % oproti stavu nalačno. Lehké jídlo nemělo vliv na expozice kobicistatu, a přestože při podání s tučným jídlem byl pozorován mírný pokles hodnot C_{max} o 24 % a AUC o 18 %, nebyl pozorován žádný rozdíl ve farmakologickém posílení účinku elvitegraviru. Lehké ani tučné jídlo nemělo vliv na expozici emtricitabinu. Oproti stavu nalačno neovlivnilo podávání přípravku Genvoya s lehkým jídlem (přibližně 400 kcal, 20 % tuku) nebo s tučným jídlem (přibližně 800 kcal, 50 % tuku) celkové expozice tenofovir-alafenamidu v klinicky významné míře (přibližně o 15 % vyšší AUC u lehkého jídla a o 18 % u tučného jídla oproti stavu nalačno).

Distribuce

Elvitegravir se z 98-99 % váže na proteiny lidské plazmy a tato vazba je nezávislá na jeho koncentraci v rozmezí od 1 ng/ml do 1,6 μg/ml. Průměrný poměr koncentrací v plazmě ke koncentracím v krvi byl 1,37.

Kobicistat se z 97-98 % váže na proteiny lidské plazmy a průměrný poměr koncentrací v plazmě ke koncentracím v krvi byl 2.

Vazba emtricitabinu na lidské proteiny plazmy byla *in vitro* < 4 % a probíhala nezávisle na koncentraci v rozmezí 0,02-200 μg/ml. Při maximální koncentraci v plazmě byl průměrný poměr koncentrací v plazmě ku koncentracím v krvi ~ 1,0 a průměrný poměr koncentrací ve spermatu ku koncentracím v plazmě byl ~ 4,0.

In vitro vazba tenofoviru na lidské plazmatické proteiny je < 0,7 % a je nezávislá na koncentraci v rozmezí 0,01-25 μg/ml. *Ex vivo* vazba tenofovir-alafenamidu na lidské plazmatické proteiny u vzorků získaných během klinických studií byla přibližně 80 %.

Biotransformace

Elvitegravir prochází primárně oxidativním metabolismem zprostředkovaným enzymy CYP3A a sekundárně glukuronidací zprostředkovanou UGT1A1/3 enzymy. Po perorálním podání posíleného („boosted“) [¹⁴C]elvitegraviru byl elvitegravir hlavní složkou v plazmě, přičemž představoval ~ 94 % cirkulující radioaktivity. Metabolity aromatické a alifatické hydroxylace nebo glukuronidace jsou přítomny ve velmi nízkých koncentracích, vykazují výrazně nižší antivirovou aktivitu vůči HIV-1 a nepřispívají k celkové antivirové aktivitě elvitegraviru.

Kobicistat je metabolizován oxidací zprostředkovanou enzymy CYP3A (hlavní cesta) a CYP2D6 (vedlejší cesta) a neprodělavá glukuronidaci. Po perorálním podání [¹⁴C]kobicistatu představoval 99 % cirkulující radioaktivity v plazmě nezměněný kobicistat.

Studie *in vitro* naznačují, že emtricitabin není inhibítozem enzymů lidského CYP. Po podání [¹⁴C]emtricitabinu se celá dávka emtricitabinu vyloučila močí (~ 86 %) a stolicí (~ 14 %). 13 % dávky emtricitabinu se objevilo v moči jako tři možné metabolity. Biotransformace emtricitabinu zahrnuje oxidaci poloviny thiolu, přičemž vzniká 3'-sulfoxid diastereoisomer (~ 9 % dávky), a konjugaci s kyselinou glukuronovou, přičemž vzniká 2'-O-glukuronid (~ 4 % dávky). Nebyly identifikovány žádné jiné metabolity.

Metabolismus je hlavní cestou eliminace tenofovir-afafenamidu u lidí a podléhá mu > 80 % perorální dávky. *In vitro* studie prokázaly, že tenofovir-afafenamid je metabolizován na tenofovir (hlavní metabolit) katepsinem A v PBMC (zahrnujících lymfocyty a dalších cílové buňky HIV) a makrofázích; a karboxylesterázou-1 v hepatocytech. *In vivo* je tenofovir-afafenamid hydrolyzován v buňkách na tenofovir (hlavní metabolit), který je fosforylován na aktivní metabolit tenofovir-difosfát. V klinických studiích u lidí vedla perorální dávka 10 mg tenofovir-afafenamidu v přípravku Genvoya k > 4násobně vyšším koncentracím tenofovir-difosfátu v PBMC a o > 90 % nižším koncentracím tenofoviru v plazmě v porovnání s perorální dávkou 245 mg tenofovir-disoproxilu (ve formě fumarátu) v E/C/F/TDF.

In vitro není tenofovir-afafenamid metabolizován enzymy CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2D6. Tenofovir-afafenamid je minimálně metabolizován enzymem CYP3A4. Po současném podání se středně silným induktorem CYP3A efavirenzem nebyla testovaná expozice tenofovir-afafenamidu významně ovlivněna. Po podání tenofovir-afafenamidu vykazala plazmatická [¹⁴C]-radioaktivita profil závislý na čase s tenofovir-afafenamidem jako hojně zastoupenou sloučeninou v úvodních několika hodinách a kyselinou močovou ve zbývajícím časovém období.

Eliminace

Po perorálním podání [¹⁴C]elvitegraviru/ritonaviru se 94,8 % dávky vyloučilo stolicí, což je v souladu s hepatobiliární exkrecí elvitegraviru; 6,7 % podané dávky se vyloučilo močí. Medián terminálního poločasu elvitegraviru v plazmě po podání E/C/F/TDF je přibližně 12,9 hodiny.

Po perorálním podání [¹⁴C]kobicistatu se 86 % dávky vyloučilo stolicí a 8,2 % dávky se vyloučilo močí. Medián terminálního poločasu kobicistatu v plazmě po podání E/C/F/TDF je přibližně 3,5 hodiny a při souvisejících expozicích kobicistatu je C_{trough} pro elvitegravir přibližně 10 krát vyšší než IC_{95} upravený podle vazby na proteiny u HIV-1 divokého typu.

Emtricitabin je primárně vylučován ledvinami, přičemž celá dávka se objeví částečně v moči (přibližně 86 %) a částečně ve stolicí (přibližně 14 %). Třináct procent dávky emtricitabinu se objevilo v moči jako tři metabolity. Průměrná systémová clearance emtricitabinu byla 307 ml/min. Po perorálním podání je poločas eliminace emtricitabinu přibližně 10 hodin.

Renální exkrece intaktního tenofovir-afafenamidu je vedlejší cesta metabolismu s < 1 % dávky eliminované v moči. Tenofovir-afafenamid je eliminován hlavně po metabolismu na tenofovir. Tenofovir-afafenamid a tenofovir mají medián poločasu v plazmě 0,51 a 32,37 hodin, v uvedeném pořadí. Tenofovir je eliminován z těla ledvinami glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí.

Farmakokinetika u zvláštních populací pacientů

Věk, pohlaví a etnikum

U elvitegraviru posíleného („*boosted*“) kobicistatem, kobicistatu, emtricitabinu nebo tenofovir-afafenamidu nebyl zjištěn žádný klinicky důležitý farmakokinetický rozdíl z důvodu pohlaví nebo etnického původu.

Expozice elvitegraviru, kobicistatu, emtricitabinu, tenofoviru a tenofovir-alfafenamidu dosažené u 24 dospívajících pacientů ve věku 12 až < 18 let, kteří dostávali přípravek Genvoya ve studii GS-US-292-0106, byly podobné expozicím dosaženým u dosud neléčených dospělých po podání přípravku Genvoya (Tabulka 5).

Tabulka 5: Farmakokinetika elvitegraviru, kobicistatu, emtricitabinu, tenofoviru a tenofovir-alfafenamidu u dospívajících a dospělých dosud neléčených antiretrovirotiky

	Dospívající ve věku od 12 do < 18 let, ≥ 35 kg					Dospělí				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	EVG ^c	COBI ^c	FTC ^c	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•h/ml)	23 840,1 (25,5)	8 240,8 (36,1) ^b	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 ^e (18,4)	22 797,0 (34,7)	9 459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	2 229,6 (19,2)	1 202,4 (35,0)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 113,1 (33,7)	1 450,3 (28,4)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	300,8 (81,0)	25,0 (180,0) ^d	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = kobicistat; FTC = emtricitabin; TAF = tenofovir-alfafenamid-fumarát; TFV = tenofovir
N/A = není použitelné

Data jsou uvedena jako průměr (%CV).

a n = 24 dospívajících

b n = 23 dospívajících

c AUC_{last}

d n = 15 dospívajících

e n = 19 dospělých

f n = 539 (TAF) nebo 841 (TFV) dospělých

Průměrná expozice elvitegraviru, kobicistatu, emtricitabinu, tenofoviru a tenofovir-alfafenamidu dosažená u dětí ve věku od 8 do < 12 let (> 25 kg; n = 23) léčených přípravkem Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg ve studii GS-US-292-0106 byla vyšší (o 20 až 80 %) než průměrná expozice dosažená u dospělých (tabulka 6).

Tabulka 6: Farmakokinetika elvitegraviru, kobicistatu, emtricitabinu, tenofoviru a tenofovir-alfafenamidu u virologicky suprimovaných dětí (ve věku od 8 do < 12 let, > 25 kg) a dospělých

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

EVG = elvitegravir; COBI = kobicistat; FTC = emtricitabin; TAF = tenofovir-alfafenamid-fumarát; TFV = tenofovir
N/A = neuplatňuje se.

Data jsou uvedena jako průměr (%CV).

a n = 23 dětí;

b n = 22 dětí

c n = 20 dětí

d AUC_{last}

e n = 19 dospělých

f n = 539 (TAF) nebo 841 (TFV) dospělých

Průměrná expozice elvitegraviru, kobicistatu, emtricitabinu, tenofoviru a tenofovir-alfafenamidu dosažená u dětí ve věku od ≥ 2 let (≥ 14 až < 25 kg; n = 27) léčených přípravkem Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg ve studii GS-US-292-0106 byla obecně vyšší (méně než 2násobně) než průměrná expozice dosažená u dospělých, kteří dostávali dávku přípravku Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (tabulka 7).

Tabulka 7: Farmakokinetika elvitegraviru, kobicistatu, emtricitabinu, tenofoviru a tenofovir-alafenamidu u virologicky suprimovaných dětí (ve věku od ≥ 2 let, ≥ 14 až < 25 kg) a dospělých

	Děti ve věku od ≥ 2 let, ≥ 14 až < 25 kg					Dospělí				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^a	TFV ^a	EVG ^g	COBI ^g	FTC ^g	TAF ^h	TFV ^h
AUC _{tau} (ng•h/ml)	33 245,6 (46,6) ^b	14 485,2 (49,5) ^d	19 468,1 (28,9)	327,8 ^f (59,5)	334,9 (22,9)	22 797,0 (34,7)	9 459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	3 297,2 (52,2)	1 525,5 (51,7)	3 007,4 (37,8)	286,6 (72,2)	19,6 (24,1)	2 113,1 (33,7)	1 450,3 (28,4)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	277,5 (80,5) ^c	23,0 (100,2) ^e	82,5 (32,1)	N/A	11,4 (23,2)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = kobicistat; FTC = emtricitabin; TAF = tenofovir-alafenamid-fumarát; TFV = tenofovir
N/A = neuplatňuje se.

Data jsou uvedena jako průměr (%CV).

a n = 27 dětí

b n = 24 dětí

c n = 22 dětí

d n = 21 dětí

e n = 18 dětí

f AUC_{last}

g n = 19 dospělých

h n = 539 (TAF) nebo 841 (TFV) dospělých

Porucha funkce ledvin

Nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice elvitegraviru, kobicistatu, tenofovir-alafenamidu nebo tenofoviru mezi zdravými jedinci a pacienty se těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min) ve studiích fáze 1 s elvitegravirem posíleným kobicistatem, resp. tenofovir-alafenamidem. V separátní studii fáze 1 s emtricitabinem samotným byla průměrná systémová expozice emtricitabinu vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl < 30 ml/min) (33,7 μg•h/ml) než u pacientů s normální funkcí ledvin (11,8 μg•h/ml). Bezpečnost přípravku Genvoya u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná CrCl ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min) nebyla stanovena.

Expozice emtricitabinu a tenofoviru u 12 pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) na dlouhodobé hemodialýze, kteří ve studii GS-US-292-1825 dostávali přípravek Genvoya, byla významně vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. Nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice elvitegraviru, kobicistatu nebo tenofovir-alafenamidu u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin na dlouhodobé hemodialýze v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin na dlouhodobé hemodialýze, kteří dostávali přípravek Genvoya (viz bod 4.8).

Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje o elvitegraviru, kobicistatu, emtricitabinu nebo tenofovir-alafenamidu u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná CrCl < 15 ml/min) bez dlouhodobé hemodialýzy. Bezpečnost elvitegraviru, kobicistatu, emtricitabinu nebo tenofovir-alafenamidu u těchto pacientů nebyla stanovena.

Porucha funkce jater

Elvitegravir a kobicistat jsou primárně metabolizovány a eliminovány játry. Byla provedena farmakokinetická studie elvitegraviru posíleného („boosted“) kobicistatem u pacientů neinfikovaných HIV-1 se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Child-Pugha). Nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice elvitegraviru nebo kobicistatu mezi pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater a jedinci s normální funkcí jater. Nebyl studován vliv těžké poruchy funkce jater (třída C podle Child-Pugha) na farmakokinetiku elvitegraviru nebo kobicistatu.

Farmakokinetika emtricitabinu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater, nicméně emtricitabin není významně metabolizován jaterními enzymy, takže vliv poruchy funkce jater by měl být omezený.

Nebyly pozorovány klinicky významné změny ve farmakokinetice tenofovir-afafenamidu nebo jeho metabolitu tenofoviru u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater jsou celkové plazmatické koncentrace tenofovir-afafenamidu a tenofoviru nižší než koncentrace pozorované u jedinců s normální funkcí jater. Zváží-li se vazba na bílkoviny, jsou plazmatické koncentrace nevázaného (volného) tenofovir-afafenamidu u těžké poruchy funkce jater podobné jako u normální funkce jater.

Pacienti se souběžnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C

Farmakokinetika emtricitabinu a tenofovir-afafenamidu u pacientů se souběžnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C nebyla dostatečně vyhodnocena. Omezené údaje z farmakokinetické analýzy pro tuto populaci (n = 24) naznačují, že souběžná infekce virem hepatitidy B nebo C nemá klinicky významný vliv na expozici posílenému elvitegraviru.

Těhotenství a období po porodu

Výsledky prospektivní studie (IMPAACT P1026s) ukázaly, že v průběhu těhotenství dochází při léčbě režimy obsahujícími kobicistat a elvitegravir k nižším expozicím elvitegraviru a kobicistatu (tabulka 8).

Tabulka 8: Změny farmakokinetických parametrů pozorované pro elvitegravir a kobicistat ve studii IMPAACT P1026s u žen léčených režimy obsahující kobicistat a elvitegravir v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství v porovnání se spárovanými údaji z období po porodu

Porovnání se spárovanými údaji z období po porodu, n	Průměrná % změna farmakokinetických parametrů elvitegraviru ^a			Průměrná % změna farmakokinetických parametrů kobicistatu ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ 24 % ^b	↓ 8 %	↓ 81 % ^b	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 60 % ^b
3T/PP, n = 24	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 89 % ^b	↓ 59 % ^b	↓ 38 % ^b	↓ 76 % ^b

2T = druhý trimestr; 3T = třetí trimestr; PP = období po porodu (postpartum)

a spárovaná porovnání

b p < 0,10 v porovnání s obdobím po porodu

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Elvitegravir vykazoval negativní výsledky v bakteriálním testu ke stanovení mutagenního potenciálu *in vitro* (Amesův test) a negativní výsledky v testu mikrojader u potkanů *in vivo* při dávkách do 2 000 mg/kg. V testu chromozomálních aberací *in vitro* vykazoval elvitegravir negativní výsledky při metabolické aktivaci; bez aktivace však byla odpověď nejednoznačná.

Kobicistat nevykazoval mutagenní ani klastogenní účinky v konvenčních testech genotoxicity. Studie *ex vivo* na králících a *in vivo* na psech nasvědčují, že kobicistat má nízký potenciál pro prodlužování intervalu QT a může mírně prodlužovat interval PR a snižovat funkci levé srdeční komory při koncentracích nejméně 11krát převyšujících expozici, k níž dochází při doporučené dávce 150 mg denně u člověka. V humánní klinické studii se 35 zdravými jedinci neukázalo echokardiografické vyšetření provedené na začátku studie a po užívání 150 mg kobicistatu jednou denně nejméně po dobu 15 dní žádné klinicky významné změny funkce levé srdeční komory.

Studie reprodukční toxicity kobicistatu s potkany a králíky neprokázaly vliv na páření, fertilitu, březost nebo parametry plodu. U potkanů však byly při dávkách 125 mg/kg/den pozorovány zvýšené ztráty embryí po implantaci a snížené hmotnosti plodů, spojené s významným snížením tělesné hmotnosti samic.

Neklinické údaje u emtricitabinu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Bylo prokázáno, že elvitegravir, kobicistat a emtricitabin mají nízký kancerogenní potenciál u myši a potkanů.

Neklinické studie s tenofovir-afafenamidem u potkanů a psů odhalily, že kosti a ledviny jsou primárními cílovými orgány toxicity. Kostní toxicita byla pozorována jako snížená kostní minerální denzita u potkanů a psů při expozicích tenofovirem minimálně čtyřikrát vyšších než jaké jsou očekávány po podání přípravku Genvoya. Minimální infiltrace histiocytů byla přítomna v oku psů, kterým byl podáván tenofovir-afafenamid a tenofovir v dávkách přibližně 4 a 17krát vyšších, v uvedeném pořadí, než jsou dávky očekávané po podání přípravku Genvoya.

Tenofovir-afafenamid nevykazoval mutagenní ani klastogenní účinky v konvenčních testech genotoxicity.

Protože expozice tenofovirem u potkanů a myši po podání tenofovir-afafenamidu je oproti tenofovir-disoproxilum nižší, byly studie kancerogenity a perinatální a postnatální studie u potkanů provedeny pouze s tenofovir-disoproxiem. V konvenčních studiích kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity nebylo zjištěno žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity s potkany a králíky neprokázaly vliv na páření, fertilitu, březost nebo na parametry plodu. Ve studii perinatální a postnatální toxicity však tenofovir-disoproxil snížil index životaschopnosti a tělesnou hmotnost mláďat při maternálně toxických dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Mikrokrytalická celulóza (E460)
Sodná sůl kroskarmelosy
Hyprolosa (E463)
Oxid křemičitý (E551)
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (E1521)
Mastek (E553b)
Žlutý oxid železitý (E172)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132) (pouze tablety Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg)
Černý oxid železitý (E172) (pouze tablety Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem se závitem, s indukční těsnicí vložkou obsahující 30 potahovaných tablet. Každá lahvička obsahuje vysoušedlo silikagel a polyesterovou vatu.

K dispozici jsou následující velikosti balení: 1 lahvička obsahující 30 potahovaných tablet nebo krabička obsahující 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. listopadu 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 17. září 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM.RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg potahované tablety
elvitegravirum/cobicistatum/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje elvitegravirum 150 mg, cobicistatum 150 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu, další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

30 tablet

90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

90 (3 lahvičky po 30) tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.**

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1061/001 30 potahovaných tablet
EU/1/15/1061/002 90 (3 lahve po 30) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. [pouze na vnějším obalu]

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN{číslo}
[pouze na vnějším obalu]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg potahované tablety
elvitegravirum/cobicistatum/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje elvitegravirum 90 mg, cobicistatum 90 mg, emtricitabinum 120 mg a tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 6 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu, další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet
30 tablet

90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet
90 (3 lahvičky po 30) tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.**

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1061/003 30 potahovaných tablet
EU/1/15/1061/004 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg [pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem. [pouze na vnějším obalu]

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}
[pouze na vnějším obalu]

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg potahované tablety
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg potahované tablety
elvitegravirum/cobicistatium/emtricitabinum/tenofovirum alafenamidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Genvoya a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Genvoya užívat
3. Jak se přípravek Genvoya užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Genvoya uchovávat
6. Obsah balení a další informace

Pokud byl přípravek Genvoya předepsán Vašemu dítěti, jsou všechny informace v této příbalové informaci určeny Vašemu dítěti (v tom případě prosím čtete „Vaše dítě“ místo „Vy“).

1. Co je přípravek Genvoya a k čemu se používá

Přípravek Genvoya obsahuje čtyři léčivé látky:

- **elvitegravir**, léčivá látka s antivirovým účinkem, tzv. inhibitor integrázy
- **kobicistat**, léčivá látka posilující účinky elvitegraviru (látka posilující farmakokinetiku)
- **emtricitabin**, léčivá látka s antivirovým účinkem, tzv. nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI)
- **tenofovir-alfenamid**, léčivá látka s antivirovým účinkem, tzv. nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI)

Přípravek Genvoya je jedna tableta pro **léčbu infekce lidským virem imunodeficiency (HIV-1)** u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 2 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 14 kg.

Přípravek Genvoya snižuje množství viru HIV ve Vašem těle. Tím se zlepší Váš imunitní systém a sníží se riziko vzniku onemocnění souvisejících s infekcí virem HIV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Genvoya užívat

Neužívejte přípravek Genvoya

- **jestliže jste alergický(á) na elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir-alfenamid** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 této příbalové informace).
- **jestliže užíváte jeden z těchto léků:**
 - **alfuzosin** (užívá se k léčbě zvětšené prostaty)
 - **dabigatran** (užívá se k prevenci a léčbě krevních sraženin)
 - **amiodaron, chinidin** (užívané k úpravě nepravidelného srdečního rytmu)

- **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin** (užívané k prevenci epileptických záchvatů)
- **rifampicin** (užívá se k prevenci a léčbě tuberkulózy a jiných infekcí)
- **dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin** (užívají se k léčbě migrény)
- **cisaprid** (užívá se ke zmírnění určitých žaludečních problémů)
- **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*, rostlinný přípravek užívaný proti depresi a úzkosti) nebo přípravky které ji obsahují
- **lomitapid, lovastatin, simvastatin** (užívají se ke snížení hladiny cholesterolu v krvi)
- **lurasidon, pimozid** (užívají se k léčbě neobvyklých myšlenek nebo pocitů)
- **sildenafil** (když se užívá k léčbě plicní arteriální hypertenze – onemocnění plic, které způsobuje potíže s dýcháním)
- perorálně podávaný **midazolam, triazolam** (užívají se ke zlepšení spánku a/nebo zmírnění úzkosti)

→ Platí-li pro Vás kterýkoli z výše uvedených bodů, **neužívejte přípravek Genvoya a ihned informujte svého lékaře.**

Upozornění a opatření

Během léčby přípravkem Genvoya zůstáváte v péči svého lékaře.

Tento přípravek neléčí infekci HIV. I při užívání přípravku Genvoya se mohou dále vyvíjet infekce nebo jiná onemocnění související s infekcí HIV.

Před užitím přípravku Genvoya se poraďte se svým lékařem:

- **Jestliže máte problémy s játry nebo prodělal(a)-li jste v minulosti jaterní onemocnění, včetně hepatitidy (zánětu jater).** U pacientů s jaterním onemocněním včetně chronické hepatitidy B nebo C, kteří jsou léčeni antiretrovirotiky, je vyšší riziko výskytu těžkých a potenciálně smrtelných jaterních komplikací. Jestliže trpíte infekcí virem hepatitidy B, Váš lékař pečlivě zváží nejlepší léčebný režim pro Vás.

Jestliže trpíte infekcí virem hepatitidy B, mohou se jaterní problémy zhoršit poté, co přestanete přípravek Genvoya užívat. Je důležité nepřestat užívat přípravek Genvoya, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem, viz bod 3, *Nepřestávejte užívat přípravek Genvoya.*

- **Jestliže trpíte onemocněním ledvin nebo jestliže vyšetření ukazuje na problémy s ledvinami.** Při zahájení a během léčby přípravkem Genvoya Vám může lékař provádět krevní testy, aby sledoval funkci Vašich ledvin.

Během užívání přípravku Genvoya

Jakmile začnete užívat přípravek Genvoya, sledujte:

- **známky zánětu nebo infekce**
- **bolest kloubů, ztuhlost nebo problémy s kostmi**

→ **Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, sdělte to ihned svému lékaři.** Pro více informací si přečtěte bod 4 *Možné nežádoucí účinky.*

Při dlouhodobém užívání přípravku Genvoya se mohou objevit problémy s ledvinami (viz *Upozornění a opatření*).

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nedávejte dětem mladším 2 let, nebo s tělesnou hmotností menší než 14 kg bez ohledu na věk. Použití přípravku Genvoya u dětí mladších 2 let nebo s tělesnou hmotností menší než 14 kg nebylo dosud zkoumáno.

Další léčivé přípravky a přípravek Genvoya

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Genvoya a jiné léčivé přípravky na sebe mohou vzájemně působit. Následkem toho může být ovlivněna hladina přípravku Genvoya nebo jiných přípravků v krvi. To může způsobit, že léčivé přípravky přestanou správně působit nebo že se zhorší některé nežádoucí účinky. V některých případech může Váš lékař změnit dávkování přípravků a bude kontrolovat jejich hladiny v krvi.

Léky, které nesmí být nikdy užívány společně s přípravkem Genvoya:

- **alfuzosin** (užívá se k léčbě zvětšené prostaty)
- **amiodaron, chinidin** (užívané k úpravě nepravidelného srdečního rytmu)
- **karbamazepin, fenobarbital, fenytoin** (užívané k prevenci epileptických záchvatů)
- **dabigatran** (užívá se k prevenci a léčbě krevních sraženin)
- **rifampicin** (užívá se k prevenci a léčbě tuberkulózy a jiných infekcí)
- **dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin** (užívají se k léčbě migrény)
- **cisaprid** (užívá se ke zmírnění určitých žaludečních problémů)
- **třezalka tečkovaná** (*Hypericum perforatum*, rostlinný přípravek užívaný proti depresi a úzkosti) nebo přípravky které ji obsahují
- **lomitapid, lovastatin, simvastatin** (užívají se ke snížení hladiny cholesterolu v krvi)
- **lurasidon, pimozid** (užívají se k léčbě neobvyklých myšlenek nebo pocitů)
- **sildenafil** (když se užívá k léčbě plicní arteriální hypertenze – onemocnění plic, které způsobuje potíže s dýcháním)
- perorálně (ústy) podávaný **midazolam, triazolam** (užívají se ke zlepšení spánku a/nebo zmírnění úzkosti)

→ Pokud užíváte některé z těchto léků, **neužívejte přípravek Genvoya a ihned informujte svého lékaře.**

Léky používané pro léčbu hepatitidy B:

Neužívejte přípravek Genvoya s léky obsahujícími:

- **tenofovir-afafenamid**
- **tenofovir-disoproxil**
- **lamivudin**
- **adefovir-dipivoxil**

→ **Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z těchto léků.**

Další druhy léků:

Informujte svého lékaře, jestliže užíváte:

- **antimykotika**, užívaná k léčbě plísňových infekcí, jako například:
 - ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol a flukonazol
- **antibiotika**, užívaná k léčbě bakteriálních infekcí, včetně tuberkulózy, která obsahují:
 - rifabutin, klarithromycin a telithromycin
- **antidepresiva**, užívaná k léčbě deprese:
 - léky obsahující trazodon nebo escitalopram
- **sedativa a hypnotika**, užívaná k léčbě úzkosti:
 - buspiron, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem a lorazepam
- **imunosupresiva**, užívaná k potlačení imunitní odpovědi těla po transplantaci, jako například:
 - cyklosporin, sirolimus a takrolimus
- **kortikosteroidy včetně:**
 - betamethasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu.Tyto léky se používají k léčbě alergií, astmatu, zánětlivých onemocnění střev, zánětlivých onemocnění kůže, očí, kloubů a svalů a dalších zánětlivých onemocnění. Tyto léky se většinou podávají ústy, inhalací, injekcí nebo se aplikují na kůži nebo do oka. Pokud nelze použít

alternativní léčbu, užívejte je pouze po lékařském posouzení a Vaš lékař Vás má pečlivě sledovat z hlediska nežádoucích účinků kortikosteroidů.

- **léky užívané k léčbě cukrovky:**
 - metformin
 - **antikoncepční pilulky**, užívané k zabránění těhotenství
 - **léky na erektilní dysfunkci**, užívané k léčbě impotence, jako například:
 - sildenafil, tadalafil a vardenafil
 - **léky na srdce**, jako například:
 - digoxin, disopyramid, flekainid, lidokain (injekční), mexiletin, propafenon, metoprolol, timolol, amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin a verapamil
 - **léky užívané k léčbě plicní arteriální hypertenze:**
 - bosentan a tadalafil
 - **antikoagulační léky**, užívané k prevenci a léčbě krevních sraženin, jako například:
 - apixaban, edoxaban, rivaroxaban a warfarin
 - **bronchodilatační léky**, užívané k léčbě astmatu a dalších plicních problémů:
 - salmeterol
 - **léky snižující hladinu cholesterolu**, jako například:
 - atorvastatin a pitavastatin
 - **léky užívané k léčbě dny:**
 - kolchicin
 - **antiagregancia**, užívaná ke snížení rizika tvorby krevních sraženin, jako je například:
 - klopidogrel
 - **léčivé přípravky nebo perorální (podávané ústy) doplňky stravy obsahující minerály (jako jsou např. hořčík, hliník, vápník, železo, zinek)**, jako jsou například:
 - doplňky minerálů, vitaminy (včetně multivitaminů), antacida (léky snižující kyselost žaludeční šťávy) a projímadla
- **Jestliže užíváte léčivé přípravky, perorální doplňky stravy, antacida nebo projímadla obsahující minerály (jako jsou např. hořčík, hliník, vápník, železo, zinek)**, užívejte je alespoň 4 hodiny před nebo alespoň 4 hodiny po užití přípravku Genvoya.

→ **Informujte svého lékaře, jestliže užíváte kterýkoli z těchto léků nebo jakýkoli jiný lék.**
Neukončujte léčbu bez konzultace se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem či lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- **Ihned informujte svého lékaře, pokud otěhotníte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět.** Těhotné ženy nemají přípravek Genvoya užívat. Množství tohoto přípravku v krvi může v průběhu těhotenství poklesnout, což může způsobit, že přípravek nebude správně účinkovat.
- V průběhu léčby přípravkem Genvoya **používejte účinnou antikoncepci.**
- **V průběhu léčby přípravkem Genvoya nekojte**, protože některé léčivé látky obsažené v tomto léčivu jsou přenášeny do mateřského mléka. U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **poradte se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Genvoya může být příčinou závratí. Pocítíte-li při užívání přípravku Genvoya závratě, neříďte dopravní prostředek, nejezděte na kole ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Genvoya obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Genvoya obsahuje laktosu

Pokud Vám Váš lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

→ Platí-li pro Vás kterýkoli z výše uvedených bodů, **poraďte se se svým lékařem, než začnete užívat přípravek Genvoya.**

3. Jak se přípravek Genvoya užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

K dispozici jsou dvě síly tablet přípravku Genvoya. Lékař Vám předepíše tabletu odpovídající Vašemu věku a tělesné hmotnosti.

Doporučená dávka přípravku je:

Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností minimálně 25 kg: jedna tableta denně s jídlem (jedna tableta o síle 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg)

Děti ve věku 2 let a starší s tělesnou hmotností minimálně 14 kg, ale méně než 25 kg: jedna tableta každý den s jídlem (jedna tableta o síle 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg)

Vzhledem k hořké chuti se nedoporučuje potahovanou tabletu kousat nebo drtit.

Máte-li potíže se spolknutím tablety vcelku, můžete ji rozdělit na poloviny a užít jednu polovinu po druhé, čímž zajistíte, že užijete celou dávku. Rozdělené tablety neuchovávejte.

Půlicí rýha na tabletě o síle 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg slouží pouze k rozlomení tablety, pokud má Vaše dítě potíže polknout ji celou.

Vždy užívejte dávku doporučenou svým lékařem. Tím zajistíte plnou účinnost přípravku a omezíte riziko vzniku odolnosti (rezistence) k léčbě. Neměňte dávkování, pokud tak nenařídí lékař.

Neužívejte antacida nebo multivitaminy současně s přípravkem Genvoya. Jestliže užíváte **léčivé přípravky, perorální doplňky stravy, antacida nebo projímadla obsahující minerály (jako jsou např. hořčík, hliník, vápník, železo, zinek)**, užívejte je alespoň 4 hodiny před nebo alespoň 4 hodiny po užití přípravku Genvoya.

Jestliže podstupujete dialýzu, užijte svou denní dávku přípravku Genvoya po dokončení dialýzy.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Genvoya, než jste měl(a)

Pokud náhodně požijete větší než doporučenou dávku přípravku Genvoya, může se zvýšit riziko možných nežádoucích účinků tohoto léku (viz bod 4 *Možné nežádoucí účinky*).

Vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost a požádejte o radu. Vezměte s sebou lahvičku s tabletami, abyste mohl(a) snadno ukázat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Genvoya

Je důležité, abyste nevynechal(a) žádnou dávku přípravku Genvoya.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Genvoya:

- **Jestliže si vzpomenete do 18 hodin od doby**, kdy přípravek Genvoya obvykle užíváte, vezměte si tabletu co nejdříve. Tabletou užijte vždy s jídlem. Další dávku užijte v obvyklou dobu.
- **Jestliže si vzpomenete až za 18 hodin nebo více od doby**, kdy přípravek Genvoya obvykle užíváte, pak vynechanou dávku neberte. Vyčkejte a užijte následující dávku v obvyklou dobu s jídlem.

Zvracíte-li za méně než 1 hodinu po užití přípravku Genvoya, užijte s jídlem další tabletu.

Nepřestávejte užívat přípravek Genvoya

Nepřestávejte užívat přípravek Genvoya, aniž byste informoval(a) svého lékaře. Ukončení léčby přípravkem Genvoya může nepříznivě ovlivnit odpověď na budoucí léčbu. Jestliže léčbu přípravkem Genvoya z nějakého důvodu ukončíte, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete znovu užívat tablety přípravku Genvoya.

Jestliže Vám zásoba přípravku Genvoya začne docházet, obstarajte si včas další přípravek od svého lékaře nebo lékárníka. Je to velmi důležité, neboť množství viru se může při přerušení užívání přípravku, a to i na krátkou dobu, významně zvýšit. Může pak být obtížnější onemocnění léčit.

Trpíte-li jak HIV infekcí, tak hepatitidou B, je obzvláště důležité neukončovat léčbu přípravkem Genvoya, aniž byste to nejdříve konzultoval(a) se svým lékařem. V období několika měsíců po ukončení léčby mohou být nezbytné krevní testy. U některých pacientů s pokročilým jaterním onemocněním nebo cirhózou jater se ukončení léčby nedoporučuje, protože to může vést ke zhoršení hepatitidy, které může být život ohrožující.

→ **Ihned informujte svého lékaře** o nových nebo neobvyklých příznacích, které zaznamenáte po ukončení léčby, zvláště o příznacích, které byste spojoval(a) s infekcí hepatitidy B.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Možné závažné nežádoucí účinky: ihned informujte svého lékaře

- **Jakékoliv známky zánětu nebo infekce.** U některých pacientů s infekcí HIV v pokročilém stádiu (AIDS) a anamnézou oportunních infekcí (infekce objevující se u lidí se slabým imunitním systémem) se mohou známky a příznaky zánětu z dřívějších infekcí objevit brzy po zahájení léčby HIV. Předpokládá se, že tyto příznaky jsou zapříčiněny zlepšením imunitní odpovědi těla, což umožňuje tělu bojovat s infekcí, která mohla být přítomna i bez zřetelných příznaků.
- **Autoimunitní poruchy**, při nichž imunitní systém napadá zdravou tělesnou tkáň, se mohou také objevit poté, co začnete užívat léky k léčbě infekce HIV. Autoimunitní poruchy se mohou objevit měsíce po zahájení léčby. Sledujte jakékoli příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako je:
 - svalová slabost,
 - slabost začínající v rukách a nohách a směřující nahoru do trupu,
 - pocit bušení srdce, třes nebo zvýšená aktivita.

→ Jestliže zaznamenáte nežádoucí účinky uvedené výše, ihned informujte svého lékaře.

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- pocit na zvracení (*nausea*)

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout méně než 1 z 10 pacientů)

- neobvyklé sny
- bolest hlavy
- závratě
- průjem
- zvracení
- bolesti břicha
- nadýmání (*flatulence*)
- vyrážka
- únava

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout méně než 1 ze 100 pacientů)

- nízký počet červených krvinek (*anemie*)
- sebevražedné myšlenky a pokusy o sebevraždu (u pacientů, kteří měli již dříve depresi nebo duševní problémy), deprese
- problémy s trávením vedoucí k nepříjemným pocitům po jídle (*dyspepsie*)
- otoky obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla (*angioedém*)
- svědění (*pruritus*)
- kopřivka

→ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků v závažné míře, informujte svého lékaře.

Jiné účinky, které se mohou vyskytnout během léčby HIV

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

- **Problémy s kostmi.** U některých pacientů užívajících kombinované antiretrovirové přípravky, jako je přípravek Genvoya, se může vyvinout onemocnění kostí nazývané *osteonekróza* (odumírání kostní tkáně následkem ztráty krevního zásobení kosti). Dlouhodobé užívání léků tohoto typu, užívání kortikosteroidů, pití alkoholu, velmi slabý imunitní systém a nadváha jsou některými z mnoha rizikových faktorů pro rozvoj tohoto onemocnění. Známkami osteonekrózy jsou:
 - ztuhlost kloubů
 - bolesti kloubů (zejména v kyčelním, kolenním, ramenním)
 - potíže při pohybu

→ Jestliže se u Vás vyskytne kterýkoliv z těchto příznaků, informujte svého lékaře.

Během léčby infekce HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a změnou životního stylu a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou infekce HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení**

nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Genvoya uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za {EXP}. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Genvoya obsahuje

Léčivými látkami jsou elvitegravirum, cobicistatum, emtricitabinum a tenofovirum alafenamidum.

- Jedna potahovaná tableta přípravku Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg obsahuje elvitegravirum 150 mg, cobicistatum 150 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 10 mg.
- Jedna potahovaná tableta přípravku Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg obsahuje elvitegravirum 90 mg, cobicistatum 90 mg, emtricitabinum 120 mg a tenofoviri alafenamidi fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 6 mg.

Dalšími složkami jsou

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza (E460), sodná sůl kroskarmelosy, hyprolosa (E463), oxid křemičitý (E551), natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát.

Potahová vrstva tablety:

Polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol (E1521), mastek (E553b), žlutý oxid železitý (E172), hlinitý lak indigokarmínu (E132 – pouze tableta 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg), černý oxid železitý (E172 – pouze tableta 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg).

Jak přípravek Genvoya vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Genvoya potahované tablety 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg jsou zelené tablety ve tvaru tobolky, na jedné straně tablety je vyraženo „GSI“ a na druhé straně číslo „510“.

Přípravek Genvoya potahované tablety 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg jsou zelené tablety ve tvaru tobolky, na jedné straně tablety je vyraženo „GSI“ a na druhé straně půlicí rýha.

Přípravek Genvoya je dodáván v lahvičkách obsahujících 30 tablet (s vysoušedlem silikagel, který musí být uchovávan v lahvičce, protože pomáhá chránit tablety). Vysoušedlo silikagel je obsaženo v samostatném sáčku nebo nádobce a není určeno k užití.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabičky obsahující 1 lahvičku s 30 potahovanými tabletami a krabičky obsahující 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.