

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 150 mg elvitegravira, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina i tenofoviralfenamidfumarata u količini koja odgovara 10 mg tenofoviralfenamida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 58 mg laktoze (u obliku hidrata).

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 90 mg elvitegravira, 90 mg kobicistata, 120 mg emtricitabina i tenofoviralfenamidfumarata u količini koja odgovara 6 mg tenofoviralfenamida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 35 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete

Zelena filmom obložena tableta u obliku kapsule veličine 19 mm x 8,5 mm, s utisnutom oznakom „GSI“ na jednoj strani tablete i „510“ na drugoj strani tablete.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmom obložene tablete

Zelena filmom obložena tableta u obliku kapsule veličine 16 mm x 7 mm, s utisnutom oznakom „GSI“ na jednoj strani tablete i urezom na drugoj strani tablete.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Genvoya je indicirana za liječenje osoba zaraženih virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) bez ijedne poznate mutacije povezane s rezistencijom na skupinu inhibitora integraze, emtricitabin ili tenofovir kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 godine i starijih, s tjelesnom težinom od najmanje 14 kg.

Vidjeti dijelove 4.2 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju infekcije HIV-om.

Doziranje

Odrasli i pedijatrijski bolesnici s tjelesnom težinom od najmanje 25 kg

Jedna tableta od 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg uzima se jedanput na dan s hranom.

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 2 godine i stariji, s tjelesnom težinom od najmanje 14 kg do manje od 25 kg

Jedna tableta od 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg uzima se jedanput na dan s hranom.

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Genvoya, a prošlo je manje od 18 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze, bolesnik mora što prije uzeti lijek Genvoya s hranom i potom ga nastaviti uzimati prema uobičajenom rasporedu. Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Genvoya u roku duljem od 18 sati, bolesnik ne treba uzeti propuštenu dozu nego jednostavno nastaviti uzimati doze prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik povraća unutar 1 sata od uzimanja lijeka Genvoya, mora uzeti drugu tabletu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Genvoya u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Genvoya u odraslih ili adolescenata (u dobi od najmanje 12 godina i s tjelesnom težinom od najmanje 35 kg) s procijenjenim klirensom kreatinina ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min}$). Potrebno je prekinuti liječenje lijekom Genvoya u bolesnika u kojih procijenjeni CrCl tijekom liječenja opada na vrijednosti ispod 30 ml/min (vidjeti dio 5.2).

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Genvoya u odraslih sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) na kroničnoj hemodijalizi. Međutim, iako lijek Genvoya općenito treba izbjegavati u ovih bolesnika, može ga se primijeniti ako se smatra da su moguće koristi veće od mogućih rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Na dane hemodijalize, lijek Genvoya treba primijeniti nakon završetka postupka hemodijalize.

Primjenu lijeka Genvoya potrebno je izbjegavati u bolesnika s procijenjenim $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$ i $< 30 \text{ ml/min}$, ili $< 15 \text{ ml/min}$ koji nisu na kroničnoj hemodijalizi, jer sigurnost primjene lijeka Genvoya u ovih populacija nije ustanovljena.

Nema dostupnih podataka na temelju kojih bi se mogla preporučiti doza u djece s oštećenjem funkcije bubrega mlađe od 12 godina ili u djece sa završnim stadijem bolesti bubrega mlađe od 18 godina.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Genvoya u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre. Genvoya nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) te se stoga primjena lijeka Genvoya ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Genvoya u djece mlađe od 2 godine ili težine $< 14 \text{ kg}$ nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Genvoya se mora uzimati peroralno, jedanput na dan, s hranom (vidjeti dio 5.2). Zbog gorkog okusa ne preporučuje se žvakanje ili drobljenje filmom obložene tablete. Bolesnici koji ne mogu progutati cijelu tabletu mogu je prepoloviti i uzeti polovice jednu za drugom kako bi odmah unijeli cijelu dozu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s lijekovima čiji klirens uvelike ovisi o CYP3A i kod kojih su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim ili životno opasnim nuspojavama. Stoga se Genvoya ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji uključuju, ali nisu ograničeni na sljedeće lijekove (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5):

- antagonisti alfa 1-adrenoreceptora: alfuzozin
- antiaritmici: amiodaron, kinidin
- derivati ergota: dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin
- lijekovi za gastrointestinalni motilitet: cisaprid
- inhibitori HMG-CoA reduktaze: lovastatin, simvastatin
- hipolipemik: lomitapid
- neuroleptici/antipsihotici: pimoziđ, lurasidon
- inhibitori PDE-5: sildenafil za liječenje plućne arterijske hipertenzije
- sedativi/hipnotici: midazolam peroralno primijenjen, triazolam.

Istodobna primjena s lijekovima koji su snažni induktori CYP3A zbog mogućeg gubitka virološkog odgovora i moguće rezistencije na lijek Genvoya. Stoga se Genvoya ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji uključuju, ali nisu ograničeni na sljedeće lijekove (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5):

- antikonvulzivi: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- antimikobakterijski lijekovi: rifampicin
- biljni lijekovi: gospina trava (*Hypericum perforatum*).

Istodobna primjena s dabigatraneteksilatom, supstratom P-glikoproteina (P-gp) (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s istodobnom infekcijom HIV-om i virusom hepatitisa B ili C

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C liječeni antiretrovirusnom terapijom, izloženi su povećanom riziku od teških i potencijalno životno opasnih jetrenih nuspojava.

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Genvoya u bolesnika istodobno zaraženih virusom HIV-1 i virusom hepatitisa C (HCV) nisu ustanovljene.

Tenofoviralafenamid djeluje protiv virusa hepatitisa B (HBV). Prekid terapije lijekom Genvoya u bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HBV-om može biti povezan s teškim akutnim egzacerbacijama hepatitisa. Bolesnike istodobno zaražene HIV-om i HBV-om koji prekinu liječenje lijekom Genvoya mora se pažljivo pratiti uz kliničku i laboratorijsku kontrolu tijekom najmanje nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja.

Bolest jetre

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Genvoya u bolesnika s postojećim značajnim bolestima jetre nisu ustanovljene.

Bolesnici s otprije postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije

(CART, engl. *combination antiretroviral therapy*), pa ih treba nadzirati u skladu sa standardnom praksom. Ako u tih bolesnika nastupe znakovi pogoršanja bolesti jetre, mora se razmisliti o privremenom ili trajnom prekidu liječenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima, postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanosti s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja CART-a može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, koja može uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije tipično zapažene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci po uvođenju CART-a. Relevantni primjeri obuhvaćaju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije, te upalu pluća uzrokovanu s *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i, kada je to potrebno, uvesti liječenje.

Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni u stanju imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja.

Oportunističke infekcije

U bolesnika koji primaju lijek Genvoya ili neku drugu antiretrovirusnu terapiju mogu se i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije infekcije HIV-om, pa bi stoga morali ostati pod strogim kliničkim nadzorom liječnika koji imaju iskustva u liječenju bolesnika s bolestima povezanim s HIV-om.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorska (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili dugotrajnom izloženosti CART-u. Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku ako osjete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće pri kretanju.

Nefrotoksičnost

Nakon stavljanja u promet lijekova koji sadrže tenofoviralfenamid prijavljeni su slučajevi oštećenja funkcije bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega i proksimalnu bubrežnu tubulopatiju. Mogući rizik od nefrotoksičnosti kao posljedice kronične izloženosti niskim razinama tenofovira zbog doziranja tenofoviralfenamida ne može se isključiti (vidjeti dio 5.3).

U svih se bolesnika preporučuje procjena bubrežne funkcije prije ili na početku terapije lijekom Genvoya te njezino praćenje tijekom terapije, prema kliničkoj potrebi. U bolesnika u kojih dođe do klinički značajnog smanjenja bubrežne funkcije ili se pojave znakovi proksimalne bubrežne tubulopatije potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Genvoya.

Bolesnici sa završnim stadijem bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi

Iako lijek Genvoya općenito treba izbjegavati u odraslih sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi, može ga se primijeniti ako se smatra da su moguće koristi veće od mogućih rizika (vidjeti dio 4.2). U ispitivanju lijeka Genvoya u odraslih zaraženih virusom HIV-1 sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi, djelotvornost je bila održana tijekom 48 tjedana, ali izloženost emtricitabinu bila je značajno viša nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Iako nije bilo utvrđenih novih sigurnosnih pitanja, ostaje neizvjesno koje su posljedice povećane izloženosti emtricitabinu (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Istodobna primjena drugih lijekova

Neki lijekovi ne smiju se primjenjivati istodobno s lijekom Genvoya (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Genvoya se ne smije primjenjivati istodobno s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 4.5).

Genvoya se ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji sadrže tenofoviralfenamid, tenofoviridizoprosil, lamivudin ili adefovirdipivoksil koji se primjenjuju u liječenju infekcije HBV-om (vidjeti dio 4.5).

Kontracepcijski zahtjevi

Bolesnice u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati hormonsku kontracepciju koja sadrži najmanje 30 µg etinilestradiola i drospirenon ili norgestimat kao progestagen ili moraju primjenjivati drugu pouzdanu metodu kontracepcije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). Primjena lijeka Genvoya i oralnih kontraceptiva koji sadrže druge progestagene mora se izbjegavati (vidjeti dio 4.5). Budući da se očekuje da će se nakon istodobne primjene s lijekom Genvoya koncentracije drospirenona u plazmi povećati, preporučuje se kliničko praćenje zbog moguće pojave hiperkalijemije (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Pokazalo se da liječenje kobicistatom i elvitegravirom tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće rezultira manjom izloženosti elvitegraviru (vidjeti dio 5.2). Razina kobicistata se snižava pa možda neće osigurati dovoljno pojačanje učinka. Znatno smanjenje izloženosti elvitegraviru može dovesti do virološkog neuspjeha i povećanog rizika od prijenosa HIV infekcije s majke na dijete. Stoga terapija lijekom Genvoya ne smije započeti tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne za vrijeme terapije lijekom Genvoya treba prebaciti na drugi režim (vidjeti dio 4.6).

Pedijatrijska populacija

Smanjenja mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) ($\geq 4\%$) kralježnice i cijeloga tijela osim glave (engl. *total-body-less-head*, TBLH) zabilježena su u bolesnika u dobi od 3 do < 12 godina koji su tijekom 48 tjedana primali lijek Genvoya u ispitivanju GS-US-292-0106 (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Neizvjesno je kakvi su dugoročni učinci promjena BMD-a na kost koja raste,

uključujući rizik od prijeloma. Za odluku o odgovarajućem praćenju tijekom liječenja preporučuje se multidisciplinarni pristup.

Pomoćne tvari

Genvoya sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Genvoya se ne smije primjenjivati istodobno s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Stoga nisu navedene informacije o interakcijama lijeka s drugim antiretrovirusnim lijekovima (uključujući IP i nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze [NNRTI]) (vidjeti dio 4.4). Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Genvoya se ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji sadrže tenofoviralafenamid, tenofoviridizoproksil, lamivudin ili adefovirdipivoksil koji se primjenjuju u liječenju infekcije HBV-om.

Elvitegravir

Elvitegravir se prvenstveno metabolizira putem CYP3A te lijek koji inducira ili inhibira CYP3A može utjecati na izloženost elvitegraviru. Istodobna primjena lijeka Genvoya s lijekovima koji induciraju CYP3A može imati za posljedicu smanjenu koncentraciju elvitegravira u plazmi i smanjen terapijski učinak lijeka Genvoya (vidjeti „Kontraindicirana istodobna primjena“ i dio 4.3). Elvitegravir može imati potencijal za indukciju enzima CYP2C9 i/ili inducibilnu uridin difosfat glukuronoziltransferazu (UGT); kao takav može smanjiti plazmatske koncentracije supstrata tih enzima.

Kobicistat

Kobicistat je snažan inhibitor CYP3A temeljeno na mehanizmu te također i supstrat za CYP3A. Kobicistat je također slab inhibitor CYP2D6 i u manjoj mjeri metabolizira CYP2D6. Lijekovi koji inhibiraju CYP3A mogu smanjiti klirens kobicistata, što dovodi do povećane koncentracije kobicistata u plazmi. Lijekovi koji imaju aktivne metabolite koje je oblikuje CYP3A mogu rezultirati smanjenim koncentracijama tih aktivnih metabolita u plazmi.

Lijekovi koji su jako ovisni o metabolizmu putem CYP3A i imaju izražen metabolizam prvog prolaska najpodložniji su velikim povećanjima izloženosti kada se primjenjuju istodobno s kobicistatom (vidjeti „Kontraindicirana istodobna primjena“ i dio 4.3).

Kobicistat je inhibitor sljedećih transportera: P-gp, proteina rezistencije raka dojke na lijekove (BCRP), transportnog polipeptida za organske anione (OATP) 1B1 i OATP1B3. Istodobna primjena s lijekovima koji su supstrati za P-gp, BCRP, OATP1B1 i OATP1B3 može izazvati povećane koncentracije tih lijekova u plazmi.

Emtricitabin

In vitro i klinička farmakokinetička ispitivanja interakcija lijekova pokazala su da je mogućnost interakcija posredovanih CYP sustavom za emtricitabin s drugim lijekovima mala. Istodobna primjena emtricitabina s lijekovima koji se eliminiraju aktivnom tubularnom sekrecijom može povećati koncentracije emtricitabina i/ili istodobno primijenjenog lijeka. Lijekovi koji smanjuju funkciju bubrega mogu povećati koncentracije emtricitabina.

Tenofoviralafenamid

Tenofoviralafenamid se transportira P-gp-om i BCRP-om. Lijekovi koji jako utječu na aktivnost P-gp-a i BCRP-a mogu dovesti do promjena u apsorpciji tenofoviralafenamida. Ipak, pri istodobnoj primjeni s kobicistatom u lijeku Genvoya, dostigne se gotovo maksimalna inhibicija P-gp-a kobicistatom te dolazi do porasta raspoloživosti tenofoviralafenamida, što dovodi do izloženosti koja je usporediva s izloženošću pri primjeni 25 mg tenofoviralafenamida u monoterapiji. Zbog toga se ne očekuje daljnji porast izloženosti tenofoviralafenamidu nakon primjene lijeka Genvoya u kombinaciji s drugim P-gp i/ili BCRP inhibitorom (npr. ketokonazolom). Na temelju podataka *in vitro* ispitivanja ne očekuje se da će istodobna primjena tenofoviralafenamida i inhibitora ksantin oksidaze (npr. febuksostata) povećati sistemsku izloženost tenofoviru *in vivo*. *In vitro* i klinička farmakokinetička ispitivanja interakcija lijekova pokazala su da je mogućnost interakcija posredovanih CYP sustavom za tenofoviralafenamid s drugim lijekovima mala. Tenofoviralafenamid nije inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6. Tenofoviralafenamid nije inhibitor ni induktor CYP3A *in vivo*. Tenofoviralafenamid je supstrat za OATP *in vitro*. Inhibitori OATP i BCRP uključuju ciklosporin.

Kontraindicirana istodobna primjena

Istodobna primjena lijeka Genvoya i nekih lijekova koje prvenstveno metabolizira CYP3A može rezultirati povećanim koncentracijama tih lijekova u plazmi, koje su povezane s potencijalno ozbiljnim ili životno opasnim nuspojavama, kao što su periferni vazospazam ili ishemija (npr. dihidroergotamin, ergotamin, ergometrin) ili miopatija, uključujući i rabdomiolizu (npr. simvastatin, lovastatin) ili dugotrajna ili povećana sedacija ili respiratorna depresija (npr. midazolam primijenjen peroralno, triazolam). Kontraindicirana je i istodobna primjena lijeka Genvoya i drugih lijekova koje prvenstveno metabolizira CYP3A, kao što su amiodaron, lomitapid, kinidin, cisaprid, pimozyd, lurasidon, alfuzozin i sildenafil za plućnu arterijsku hipertenziju (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena lijeka Genvoya i nekih lijekova koji induciraju CYP3A, kao što su gospina trava (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin, može dovesti do značajno smanjenih koncentracija kobicistata i elvitegravira u plazmi, što može za posljedicu imati gubitak terapijskog učinka i razvoj rezistencije (vidjeti dio 4.3).

Druge interakcije

Kobicistat i tenofoviralafenamid nisu inhibitori ljudske UGT1A1 *in vitro*. Nije poznato jesu li kobicistat, emtricitabin ili tenofoviralafenamid inhibitori drugih UGT enzima.

Interakcije između komponenti lijeka Genvoya i potencijalno istodobno primijenjenih lijekova navedene su ispod u tablici 1 (povećanje je označeno kao „↑“, smanjenje kao „↓“, bez promjene kao „↔“). Opisane interakcije temelje se na ispitivanjima koja su provedena s lijekom Genvoya ili komponentama lijeka Genvoya (elvitegravirom, kobicistatom, emtricitabinom i tenofoviralafenamidom) kao pojedinačnim tvarima i/ili u kombinaciji, ili su potencijalne interakcije lijekova koje se mogu pojaviti s lijekom Genvoya.

Tablica 1: Interakcije između pojedinih komponenti lijeka Genvoya i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Genvoya
ANTIINFektivNI LIJEKOVI		
Antimikotici		
Ketokonazol (200 mg dvaput na dan)/elvitegravir (150 mg jedanput na dan) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ Koncentracije ketokonazola i/ili kobicistata mogu se povećati s istodobnom primjenom lijeka Genvoya.	Prilikom primjene s lijekom Genvoya maksimalna dnevna doza ketokonazola ne smije biti veća od 200 mg na dan. U slučaju istodobne primjene preporučuju se mjere opreza i klinički nadzor.
Itrakonazol ³ Vorikonazol ³ Posakonazol ³ Flukonazol	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Koncentracije itraconazola, flukonazola i posakonazola mogu se povećati s istodobnom primjenom kobicistata. Koncentracije vorikonazola mogu se povećati ili smanjiti s istodobnom primjenom lijeka Genvoya.	Klinički nadzor mora se primijeniti kod istodobne primjene lijeka Genvoya. Kod primjene s lijekom Genvoya maksimalna dnevna doza itraconazola ne smije biti veća od 200 mg na dan. Procjena omjera koristi/rizika preporučuje se radi opravdanja primjene vorikonazola s lijekom Genvoya.
Antimikobakterijski lijekovi		
Rifabutin (150 mg svaki drugi dan)/elvitegravir (150 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)	Istodobna primjena rifabutina, snažnog induktora CYP3A, može značajno smanjiti koncentracije kobicistata i elvitegravira u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije. Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-dezacetilrifabutin AUC: ↑ 525% C _{min} : ↑ 394% C _{max} : ↑ 384% Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C _{min} : ↓ 67% C _{max} : ↔ Kobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Genvoya i rifabutina. Ako je kombinacija ipak potrebna, preporučena doza rifabutina je 150 mg triput tjedno u određene dane (npr. ponedjeljkom, srijedom i petkom). Potreban je stroži nadzor nuspojava povezanih s rifabutinom, uključujući i neutropeniju i uveitis zbog očekivanog povećanja izloženosti dezacetilrifabutinu. Dodatno smanjenje doze rifabutina nije ispitivano. Mora se imati na umu da doza od 150 mg dvaput tjedno možda neće omogućiti optimalnu izloženost rifabutinu te stoga može dovesti do rizika rezistencije na rifamicin i neuspjeha liječenja.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Genvoya
Lijekovi protiv virusa hepatitisa C		
Ledipasvir (90 mg jedanput na dan)/sofosbuvir (400 mg jedanput na dan)/elvitegravir (150 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)/emtricitabin (200 mg jedanput na dan)/tenofovirafenamid (10 mg jedanput na dan) ⁵	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{min}: ↑ 93% C_{max}: ↑ 65% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 28% Metabolit sofosbuvira GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Metabolit sofosbuvira GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Kobicistat: AUC: ↑ 53% C_{min}: ↑ 225% C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔	Nije potrebna prilagodba doze kod istodobne primjene ledipasvira/sofosbuvira i lijeka Genvoya.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Genvoya
Sofosbuvir (400 mg jedanput na dan)/velpatasvir (100 mg jedanput na dan)/elvitegravir (150 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)/emtricitabin (200 mg jedanput na dan)/tenofovirafenamid (10 mg jedanput na dan) ⁵	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C_{min}: N/A C_{max}: ↔ Sofosbuvir metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 58% C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C_{min}: ↑ 60% C_{max}: ↑ 30% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Kobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 103% C_{max}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 20%	Nije potrebna prilagodba doze kod istodobne primjene sofosbuvira/velpatasvira i lijeka Genvoya.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Genvoya
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg jedanput na dan) ⁷ / elvitegravir (150 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)/emtricitabin (200 mg jedanput na dan)/tenofovirafenamid (10 mg jedanput na dan) ⁵	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 27% Metabolit sofosbuvira GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{min}: N/A C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Voksilaprevir: 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}: ↔ Tenofovirafenamid: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 21%	Nije potrebna prilagodba doze kod istodobne primjene sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira i lijeka Genvoya.
Makrolidni antibiotici		
Klaritromicin	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Koncentracije klaritromicina i/ili kobicistata mogu se izmijeniti s istodobnom primjenom lijeka Genvoya.	Doziranje klaritromicina treba se temeljiti na CrCl bolesnika, uzimajući u obzir učinak kobicistata na CrCl i serumski kreatinin (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s CrCl većim ili jednakim 60 ml/min: Nije potrebna prilagodba doze klaritromicina. Bolesnici s CrCl između 30 i 60 ml/min: Dozu klaritromicina treba sniziti za 50%.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Genvoya
Telitromicin	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Koncentracije telitromicina i/ili kobicistata mogu se izmijeniti s istodobnom primjenom lijeka Genvoya.	Klinički nadzor preporučuje se kod istodobne primjene lijeka Genvoya.
ANTI-KONVULZIVI		
Karbamazepin (200 mg dvaput na dan)/elvitegravir (150 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)	Istodobna primjena karbamazepina, snažnog induktora CYP3A, može značajno smanjiti koncentracije kobicistata u plazmi. Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C _{min} : ↓ 97% C _{max} : ↓ 45% Kobicistat: AUC: ↓ 84% C _{min} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 72% Karbamazepin: AUC: ↑ 43% C _{min} : ↑ 51% C _{max} : ↑ 40% Karbamazepin-10,11-epoksid: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 41% C _{max} : ↓ 27%	Karbamazepin smanjuje koncentracije elvitegravira i kobicistata u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije. Istodobna primjena lijeka Genvoya s karbamazepinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Genvoya
GLUKOKORTIKOIDI		
Kortikosteroidi		
Kortikosteroidi koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A (uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon).	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Mogu biti povećane koncentracije tih lijekova u plazmi kada se primjenjuju istodobno s lijekom Genvoya, što dovodi do smanjenih koncentracija kortizola u serumu.	Istodobnom primjenom lijeka Genvoya i kortikosteroida koji se metaboliziraju putem CYP3A (npr. flutikazonpropionata ili drugih inhalacijskih ili nazalnih kortikosteroida) može se povećati rizik od razvoja sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju. Ne preporučuje se istodobna primjena s kortikosteroidima koji se metaboliziraju putem CYP3A, osim kada potencijalna korist za bolesnika nadmašuje rizik, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi eventualnih sistemskih učinaka kortikosteroida. Potrebno je uzeti u obzir alternativne kortikosteroide koji manje ovise o metabolizmu putem CYP3A, npr. beklometazon za intranazalnu ili inhalacijsku primjenu, osobito za dugoročnu primjenu. Kod istodobne primjene kortikosteroida koji se primjenjuju na kožu i osjetljivi su na inhibiciju enzima CYP3A, vidjeti informacije o lijeku za te kortikosteroide vezano uz bolesti ili primjene koje povećavaju njihovu sistemske apsorpciju.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Genvoya
LIJEKOVI ili ORALNI DODACI PREHRANI KOJI SADRŽE POLIVALENTNE KATIONE (npr. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Antacidna suspenzija koja sadrži magnezij i aluminij (jedna doza od 20 ml)/elvitegravir (jedna doza od 50 mg)/ritonavir (jedna doza od 100 mg)	Elvitegravir (antacidna suspenzija nakon ± 2 sata): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir (primjena u isto vrijeme): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47% Koncentracije elvitegravira u plazmi niže su s antacidima zbog lokalne kompleksacije u gastrointestinalnom traktu, a ne zbog promjena želučanih pH-vrijednosti.	Preporučuje se primjenu lijeka Genvoya razdvojiti od primjene antacida, lijekova ili oralnih dodataka prehrani koji sadrže polivalentne katione za najmanje 4 sata. Informacije o drugim lijekovima koji reduciraju kiselinu (npr. antagonisti H₂-receptora i inhibitori protonske pumpe) vidjeti u dijelu „Ispitivanja provedena s drugim lijekovima“.
Dodaci kalcija ili željeza (uključujući multivitamine) Drugi antacidi koji sadrže katione Laksativi koji sadrže katione Sukralfat Puferirani lijekovi	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Očekuje se da će koncentracije elvitegravira u plazmi biti niže s antacidima, lijekovima ili oralnim dodacima prehrani koji sadrže polivalentne katione zbog lokalne kompleksacije u gastrointestinalnom traktu, a ne zbog promjena želučane pH-vrijednosti.	
ORALNI ANTIDIJABETICI		
Metformin	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Kobicistat reverzibilno inhibira MATE1, stoga se koncentracije metformina mogu povećati s istodobnom primjenom lijeka Genvoya.	U bolesnika koji uzimaju lijek Genvoya preporučuju se poman nadzor i prilagodba doze metformina.
OPIOIDNI ANALGETICI		
Metadon (80-120 mg)/elvitegravir (150 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)	Metadon: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Kobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Prilagodba doze metadona nije potrebna.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Genvoya
Buprenorfin/nalokson (16/4 do 24/6 mg)/elvitegravir (150 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)	Buprenorfin: AUC: ↑ 35% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔ Nalokson: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 28% Kobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Prilagodba doze buprenorfina/naloksona nije potrebna.
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Drospirenon/etinilestradiol (jedna doza od 3 mg/0,02 mg)/ kobicistat (150 mg jedanput na dan)	Interakcija nije ispitana s lijekom Genvoya. <i>Očekivano</i> Drospirenon: AUC: ↑	Koncentracije drospirenona u plazmi mogu se povećati s istodobnom primjenom lijekova koji sadrže kobicistat. Zbog moguće pojave hiperkalijemije preporučuje se kliničko praćenje.
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg jedanput na dan)/etinilestradiol (0,025 mg jedanput na dan)/ emtricitabin/tenofovirafenamid (200/25 mg jedanput na dan) ⁶	Norelgestromin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Etinilestradiol: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Istodobna primjena lijeka Genvoya i hormonske kontracepcije mora se provoditi s oprezom. Hormonska kontracepcija mora sadržavati najmanje 30 µg etinilestradiola i mora sadržavati drospirenon ili norgestimat kao progestagen ili bolesnice moraju primjenjivati drugu pouzdanu metodu kontracepcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
Norgestimat (0,180/0,215 mg jedanput na dan)/etinilestradiol (0,025 mg jedanput na dan)/ elvitegravir (150 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan) ⁴	Norgestimat: AUC: ↑ 126% C_{min}: ↑ 167% C_{max}: ↑ 108% Etinilestradiol: AUC: ↓ 25% C_{min}: ↓ 44% C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Dugoročni učinci znatnih povećanja izloženosti progestagenu nisu poznati.
ANTIARITMICI		
Digoksin (jedna doza od 0,5 mg)/ kobicistat (150 mg u ponovljenim dozama)	Digoksin: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 41%	Prilikom kombinacije digoksina i lijeka Genvoya preporučuje se nadzor razina digoksina.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Genvoya
Dizopiramid Flekainid Sistemska lidokain Meksiletin Propafenon	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Koncentracije tih antiaritmika mogu se povećati s istodobnom primjenom kobicistata.	U slučaju istodobne primjene lijeka Genvoya preporučuju se mjere opreza i klinički nadzor.
ANTIHIPERTENZIVI		
Metoprolol Timolol	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Koncentracije beta-blokatora mogu se povećati s istodobnom primjenom kobicistata.	U slučaju istodobne primjene lijeka Genvoya i ovih lijekova preporučuje se klinički nadzor i može biti potrebno smanjenje doze.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Koncentracije blokatora kalcijevih kanala mogu se povećati s istodobnom primjenom kobicistata.	U slučaju primjene lijeka Genvoya i ovih lijekova u isto vrijeme preporučuje se klinički nadzor terapijskih učinaka i nuspojava.
ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORA		
Bosentan	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Istodobna primjena s lijekom Genvoya može dovesti do smanjene izloženosti elvitegraviru i/ili kobicistatu te do gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije.	Mogu se razmotriti zamjenski antagonisti receptora endotelina.
ANTIKOAGULANSI		
Dabigatran	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Koncentracije dabigatrana u plazmi mogu se povećati pri istodobnoj primjeni lijeka Genvoya, s učinkom sličnim kao kod drugih jakih P-gp inhibitora.	Istodobna primjena Genvoye s dabigatranom je kontraindicirana.
Apiksaban Rivaroksaban Edoksaban	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Istodobna primjena s Genvoyom može dovesti do povećanih koncentracija DOAC-a u plazmi, što može dovesti do povećane opasnosti od krvarenja.	Ne preporučuje se istodobna primjena apiksabana, rivaroksabana ili edoksabana s Genvoyom.
Varfarin	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Istodobna primjena s lijekom Genvoya može utjecati na koncentracije varfarina.	U slučaju istodobne primjene lijeka Genvoya preporučuje se praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR, engl. <i>International normalised ratio</i>). INR se mora nastaviti pratiti i tijekom prvih tjedana nakon prekida liječenja lijekom Genvoya.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Genvoya
ANTITROMBOTICI		
Klopidogrel	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Očekuje se da će istodobna primjena klopidogrela i kobicistata smanjiti koncentracije aktivnog metabolita klopidogrela u plazmi, što može smanjiti antitrombotičnu aktivnost klopidogrela.	Ne preporučuje se istodobna primjena klopidogrela s lijekom Genvoya.
Prasugrel	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Ne očekuje se da će lijek Genvoya imati klinički relevantan utjecaj na koncentracije aktivnog metabolita prasugrela u plazmi.	Nije potrebna prilagodba doze prasugrela.
INHALACIJSKI BETA-AGONISTI		
Salmeterol	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Istodobna primjena lijeka Genvoya može za posljedicu imati povećane koncentracije salmeterola u plazmi, što je povezano s potencijalno ozbiljnim ili životno opasnim nuspojavama.	Ne preporučuje se istodobna primjena salmeterola i lijeka Genvoya.
INHIBITORI REDUKTAZE HMG-COA		
Rosuvastatin (jedna doza od 10 mg)/elvitegravir (150 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 89%	Koncentracije rosuvastatina kratkotrajno su povećane kada se primjenjuje s elvitegravirom i kobicistatom. Izmjene doze nisu potrebne kada se rosuvastatin primjenjuje u kombinaciji s lijekom Genvoya.
Atorvastatin (jedna doza od 10 mg)/elvitegravir (150 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)/emtricitabin (200 mg jedanput na dan)/tenofovirafenamid (10 mg jedanput na dan)	Atorvastatin: AUC: ↑160% C _{min} : N/A C _{max} : ↑132% Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Koncentracije atorvastatina povećane su kada se primjenjuje s elvitegravirom i kobicistatom. Potrebno je započeti s najnižom mogućom dozom atorvastatina uz pažljivo praćenje nakon istodobne primjene lijeka Genvoya.
Pitavastatin	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Koncentracije pitavastatina mogu se povećati s istodobnom primjenom elvitegravira i kobicistata.	Istodobnu primjenu lijeka Genvoya i pitavastatina mora se provoditi s oprezom.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Genvoya
Pravastatin Fluvastatin	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Koncentracije inhibitora reduktaze HMG-CoA vjerojatno će se kratkotrajno povećati s istodobnom primjenom elvitegravira i kobicistata.	Izmjene doze nisu potrebne kada se primjenjuje u kombinaciji s lijekom Genvoya.
Lovastatin Simvastatin	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya.	Istodobna primjena lijeka Genvoya i lovastatina i simvastatina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
HIPOLIPEMICI		
Lomitapid	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Metabolizam lomitapida izrazito je ovisan o CYP3A i istodobna primjena lomitapida s lijekom Genvoya može za posljedicu imati povećane koncentracije lomitapida i moguću pojavu značajno povećanih razina transaminaza.	Istodobna primjena s lomitapidom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Inhibitori PDE-5 prvenstveno se metaboliziraju s CYP3A. Istodobna primjena lijeka Genvoya može za posljedicu imati povećane koncentracije sildenafil i tadalafila u plazmi, što može dovesti do nuspojava povezanih s inhibitorom PDE-5.	Istodobna primjena lijeka Genvoya i sildenafil za liječenje plućne arterijske hipertenzije je kontraindicirana. Istodobnu primjenu lijeka Genvoya i tadalafila za liječenje plućne arterijske hipertenzije treba provoditi s oprezom, uključujući i razmatranje snižavanja doze. Za liječenje erektilne disfunkcije preporučuje se primjena jedne doza sildenafil od najviše 25 mg u 48 sati, vardenafila od najviše 2,5 mg u 72 sata ili tadalafila od najviše 10 mg u 72 sata istodobno s lijekom Genvoya.
ANTIDEPRESIVI		
Sertralin (jedna doza od 50 mg)/ elvitegravir (150 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)/emtricitabin (200 mg jedanput na dan)/tenofoviralfenamid (10 mg jedanput na dan) ⁵	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Istodobna primjena s lijekom Genvoya ne utječe na koncentracije sertralina. Nije potrebna prilagodba doze pri istodobnoj primjeni.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost postotka promjene AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Genvoya
Triciklički antidepresivi (TCA) Trazodon Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) Escitalopram	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Koncentracije antidepresiva mogu se povećati pri istodobnoj primjeni s kobicistatom.	Preporučuju se pažljiva titracija doze antidepresiva i nadzor njegova odgovora.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Koncentracije ovih imunosupresiva mogu se povećati s istodobnom primjenom kobicistata.	Terapijski nadzor se preporučuje prilikom istodobne primjene s lijekom Genvoya.
SEDATIVI/HIPNOTICI		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Triazolam prvenstveno metabolizira CYP3A. Istodobna primjena lijeka Genvoya može za posljedicu imati povećane koncentracije ovog lijeka u plazmi, što je povezano s potencijalno ozbiljnim ili životno opasnim nuspojavama. Koncentracije drugih benzodiazepina, uključujući diazepam, mogu biti povećane kada se primjenjuju s lijekom Genvoya. Budući da se lorazepam eliminira putevima koji nisu posredovani CYP-om, ne očekuje se učinak na koncentracije u plazmi nakon istodobne primjene s lijekom Genvoya.	Istodobna primjena lijeka Genvoya i triazolama je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Smanjenje doze drugih sedativa/hipnotika može biti potrebno i preporučuje se praćenje koncentracija.
Midazolam primijenjen peroralno (jedna doza od 2,5 mg)/ tenofovirafenamid (25 mg jedanput na dan) Midazolam primijenjen intravenski (jedna doza od 1 mg)/ tenofovirafenamid (25 mg jedanput na dan)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Midazolam prvenstveno metabolizira CYP3A. Zbog prisutnosti kobicistata, istodobna primjena s lijekom Genvoya može za posljedicu imati povećane koncentracije ovog lijeka u plazmi, što je povezano s potencijalno ozbiljnim ili životno opasnim nuspojavama.	Istodobna primjena lijeka Genvoya i midazolama primijenjenog peroralno je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
LIJEKOVI PROTIV GIHTA		
Kolhicin	Interakcija nije ispitana ni s jednom komponentom lijeka Genvoya. Istodobna primjena lijeka Genvoya može za posljedicu imati povećane koncentracije ovog lijeka u plazmi.	Smanjenje doze kolhicina može biti potrebna. Bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre Genvoya se ne smije istodobno davati s kolhicinom.

N/A = nije primjenjivo

DOAC = direktni oralni antikoagulansi

1 Kada su podaci dostupni iz ispitivanja interakcija lijekova.

2 Ta su ispitivanja provedena s ritonavirima pojačanim elvitegravirima.

3 To su lijekovi iz klase u kojoj se mogu predvidjeti slične interakcije.

- 4 To je ispitivanje provedeno pomoću elvitegravira/kobicistata/emtricitabina/tenofoviridizoproksilfumarata.
- 5 To je ispitivanje provedeno pomoću lijeka Genvoya.
- 6 To je ispitivanje provedeno pomoću emtricitabina/tenofoviralaafenamida.
- 7 To je ispitivanje provedeno s dodatnom dozom voksilaprevira od 100 mg kako bi se postigle izloženosti voksilapreviru očekivane u bolesnika zaraženih HCV-om.

Ispitivanja provedena s drugim lijekovima

Na osnovi ispitivanja interakcija lijekova provedenih s lijekom Genvoya ili komponentama lijeka Genvoya nisu zabilježene nikakve klinički značajne interakcije lijekova niti se očekuju između komponenti lijeka Genvoya i sljedećih lijekova: entekavira, famciklovira, ribavirina, famotidina i omeprazola.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Uz primjenu lijeka Genvoya mora se koristiti učinkovita kontracepcija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja lijeka Genvoya ili njegovih komponenti u trudnica. Nema podataka ili su podaci o primjeni lijeka Genvoya u trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća). Međutim, opsežni podaci (više od 1000 izloženih trudnoća) ne ukazuju na malformacije ili feto/neonatalni toksični učinak povezan s emtricitabinom.

Ispitivanja na životinjama u kojima su elvitegravir, kobicistat ili emtricitabin primijenivani odvojeno ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na parametre plodnosti, trudnoću, razvoj fetusa, okot ili postnatalni razvoj. Ispitivanja tenofoviralaafenamida na životinjama nisu pokazala nikakve dokaze štetnih učinaka tenofoviralaafenamida na parametre plodnosti, trudnoću ili razvoj fetusa (vidjeti dio 5.3).

Pokazalo se da liječenje kobicistatom i elvitegravirom tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće rezultira manjom izloženošću elvitegraviru (vidjeti dio 5.2). Razina kobicistata se snižava pa možda neće osigurati dovoljno pojačanje učinka. Znatno smanjenje izloženosti elvitegraviru može dovesti do virološkog neuspjeha i povećanog rizika od prijenosa HIV infekcije s majke na dijete. Stoga terapija lijekom Genvoya ne smije započeti tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne za vrijeme terapije lijekom Genvoya treba prebaciti na drugi režim (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se elvitegravir, kobicistat ili tenofoviralaafenamid u majčino mlijeko. Emtricitabin se izlučuje u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se elvitegravir, kobicistat i tenofovir izlučuju u mlijeko životinja.

Nema dovoljno podataka o učincima elvitegravira, kobicistata, emtricitabina i tenofovira na novorođenčad/dojenčad. Stoga se Genvoya ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

Nema podataka o plodnosti pri primjeni lijeka Genvoya u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nije bilo učinaka elvitegravira, kobicistata, emtricitabina i tenofoviralaafenamida na parenje ili parametre plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Genvoya može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba obavijestiti da je zabilježena omaglica tijekom liječenja lijekom Genvoya.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Procjena nuspojava temelji se na podacima o sigurnosti iz svih ispitivanja faze 2 i 3 lijeka Genvoya i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće zabilježene nuspojave u kliničkim ispitivanjima tijekom 144 tjedna bile su mučnina (11%), proljev (7%) i glavobolja (6%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave u tablici 2 navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava

Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
Manje često:	anemija ¹
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
Često:	abnormalni snovi
Manje često:	suicidalne ideacije i pokušaj suicida (u bolesnika s depresijom ili psihijatrijskom bolešću u anamnezi), depresija ²
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Često:	glavobolja, omaglica
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Vrlo često:	mučnina
Često:	proljev, povraćanje, bol u abdomenu, flatulencija
Manje često:	dispepsija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Često:	osip
Manje često:	angioedem ^{3,4} , svrbež, urtikarija ⁴
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Često:	umor

1 Ova nuspojava nije uočena u fazi 3 kliničkih ispitivanja lijeka Genvoya ali je prepoznata u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet za emtricitabin kad se koristio s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

2 Ova nuspojava nije uočena u fazi 3 kliničkih ispitivanja lijeka Genvoya ali je prepoznata u kliničkim ispitivanjima elvitegravira kad se koristio s drugim antiretrovirusnim lijekovima

3 Ova nuspojava prepoznata je tijekom praćenja lijekova koji sadrže emtricitabin nakon njihova stavljanja u promet.

4 Ova nuspojava prepoznata je tijekom praćenja lijekova koji sadrže tenofoviralfenamid nakon njihova stavljanja u promet.

Opis odabranih nuspojava

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencom u vrijeme početka CART-a može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također su zabilježeni; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa poremećaja više varira i ti događaji mogu se pojaviti puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću CART-u. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Promjene serumskog kreatinina

Kobicistat uzrokuje porast serumskog kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina bez utjecaja na glomerularnu funkciju bubrega. U kliničkim ispitivanjima lijeka Genvoya porast serumskog kreatinina nastupio je do 2. tjedna liječenja i ostao stabilan tijekom 144 tjedna. U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni uočena je srednja vrijednost promjene od $0,04 \pm 0,12$ mg/dl ($3,5 \pm 10,6$ μ mol/l) od početne vrijednosti nakon 144 tjedna liječenja. Srednja vrijednost porasta od početne vrijednosti bila je manja u skupini liječenoj lijekom Genvoya nego u skupini liječenoj elvitegravitom 150 mg/kobicistatom 150 mg/emtricitabinom 200 mg/tenofoviridizoproksilom (u obliku fumarata) 245 mg (E/C/F/TDF) u 144. tjednu (razlika -0,04, $p < 0,001$).

Promjene u laboratorijskim nalazima lipida

U ispitivanjima u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, u obje liječene skupine uočen je porast u odnosu na početne vrijednosti lipida natašte, i to za ukupni kolesterol, lipoproteine niske gustoće (LDL) i lipoproteine visoke gustoće (HDL) te trigliceride, u 144. tjednu. Medijan porasta ovih parametara od početnih vrijednosti bio je veći u skupini liječenoj lijekom Genvoya u usporedbi sa skupinom liječenom E/C/F/TDF u 144. tjednu ($p < 0,001$ za razliku između liječenih skupina u vrijednostima ukupnog kolesterola, LDL i HDL kolesterola te triglicerida natašte). Medijan (Q1, Q3) promjene omjera ukupnog kolesterola i HDL kolesterola od početne vrijednosti u 144. tjednu bio je 0,2 (-0,3; 0,7) u skupini liječenoj lijekom Genvoya i 0,1 (-0,4; 0,6) u skupini liječenoj E/C/F/TDF ($p = 0,006$ za razliku između liječenih skupina).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost lijeka Genvoya u adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina tjelesne težine ≥ 35 kg zaraženih virusom HIV-1 ($n = 100$), u djece u dobi od 7 do < 12 godina tjelesne težine > 25 kg ($n = 52$) te u djece u dobi od 3 do 9 godina tjelesne težine ≥ 14 do < 25 kg ($n = 27$) procijenjena je tijekom 48 tjedana. Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika liječenih lijekom Genvoya bio je sličan onome u odraslih. Nakon 48 tjedana liječenja lijekom Genvoya, smanjenja BMD-a kralježnice i TBLH-a $\geq 4\%$ zabilježena su u 2,1% (1/47) odnosno 0,0% adolescenata, u 12,2% (6/49) odnosno 3,9% (2/51) djece u dobi od 7 do < 12 godina tjelesne težine najmanje 25 kg, i u 3,7% (1/27) odnosno 0,0% djece u dobi od najmanje 3 godine i tjelesne težine od najmanje 14 kg do < 25 kg.

Druge posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Sigurnost lijeka Genvoya u 248 bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni ($n = 6$) ili im je virus bio suprimiran ($n = 242$) s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije Cockcroft-Gaultovom metodom [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min) procijenjena je tijekom 144 tjedna u otvorenom kliničkom ispitivanju (GS-US-292-0112). Sigurnosni profil lijeka Genvoya u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega bio je sličan onome u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost lijeka Genvoya procijenjena je tijekom 48 tjedana otvorenog kliničkog ispitivanja (GS-US-292-1825) u jednoj skupini od 55 bolesnika zaraženih virusom HIV-1 u kojih je virus bio suprimiran, sa završnim stadijem bolesti bubrega (eGFR_{CG} < 15 ml/min) i na kroničnoj hemodijalizi. Nije bilo utvrđenih novih sigurnosnih pitanja u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi koji su primali lijek Genvoya (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici koji su istodobno zaraženi HIV-om i HBV-om

Sigurnost lijeka Genvoya je u 72 bolesnika koji su bili zaraženi HIV-om i HBV-om te koji su liječili HIV infekciju u otvorenom kliničkom ispitivanju (GS-US-292-1249) procijenjena tijekom 48. tjedna, u kojem su bolesnici bili prebačeni s drugog antiretrovirusnog režima (koji je uključivao

tenofovirdizoproksil u 69 od 72 bolesnika) na lijek Genvoya. Na temelju ovih ograničenih podataka, sigurnosni profil lijeka Genvoya u bolesnika koji su istodobno bili zaraženi HIV-om i HBV-om bio je sličan onome u bolesnika zaraženih samo virusom HIV-1.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja bolesnik mora biti pod nadzorom na znakove toksičnosti (vidjeti dio 4.8). Liječenje predoziranja lijekom Genvoya obuhvaća opće potporne mjere uključujući nadzor vitalnih znakova i praćenje kliničkog stanja bolesnika.

Budući da su elvitegravir i kobicistat u visokom postotku vezani za proteine plazme, nije vjerojatno da će se značajno ukloniti hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom. Emtricitabin se može ukloniti hemodijalizom, kojom se uklanja približno 30% doze emtricitabina tijekom 3 sata trajanja dijalize s početkom unutar 1,5 sata nakon primitka emtricitabina. Tenofovir se učinkovito uklanja hemodijalizom s koeficijentom ekstrakcije od približno 54%. Nije poznato mogu li se emtricitabin ili tenofovir ukloniti peritonejskom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu; antivirusni lijekovi za liječenje HIV infekcija, kombinacije. ATK oznaka: J05AR18.

Mehanizam djelovanja

Elvitegravir je inhibitor prijenosa lanca HIV-1 integraze (INSTI). Integraza je HIV-1 kodirani enzim koji je potreban za replikaciju virusa. Inhibicija integraze sprječava integraciju HIV-1 deoksiribonukleinske kiseline (DNA) u genomski DNA domaćina, blokirajući formiranje provirusa HIV-1 i propagaciju virusne infekcije.

Kobicistat je selektivni inhibitor enzima citokrom P450 (CYP) temeljeno na mehanizmu, iz podporodice CYP3A enzima. Inhibicija CYP3A posredovanog metabolizma s kobicistatom pojačava sistemsku izloženost supstratima CYP3A, kao što je elvitegravir, čija je bioraspoloživost ograničena, a poluvrijeme skraćeno metabolizmom koji ovisi o CYP3A.

Emtricitabin je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI) i nukleozidni analog 2'-deoksicitidina. Stanični enzimi fosforiliraju emtricitabin u emtricitabin trifosfat. Emtricitabin trifosfat inhibira replikaciju HIV-a ugradnjom u virusnu DNA pomoću reverzne transkriptaze (RT) što dovodi do prekida lanca DNA. Emtricitabin je aktivan protiv virusa HIV-1, HIV-2 i HBV.

Tenofoviralafenamid je nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (NtRTI) i fosforoamidatni prolijepek tenofovira (analog 2'-deoksiadenozin monofosfata). Tenofoviralafenamid prolazi u stanice te je zbog povećane stabilnosti u plazmi i intracelularne aktivacije hidrolizom pomoću katepsina A djelotvorniji od tenofovirdizoproksila u koncentriranju tenofovira u mononuklearnim stanicama periferne krvi (PBMC), (uključujući limfocite i druge ciljane stanice virusa HIV-a) i makrofagima. Unutar stanice se tenofovir naknadno fosforilira u farmakološki aktivan metabolit tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat inhibira replikaciju HIV-a ugradnjom u virusnu DNA pomoću HIV RT što dovodi do prekida lanca DNA. Tenofovir je aktivan protiv virusa HIV-1, HIV-2 i HBV.

Antivirusno djelovanje *in vitro*

Elvitegravir, emtricitabin i tenofoviralfenamid pokazuju sinergističko antivirusno djelovanje u staničnoj kulturi. Antivirusna sinergija održana je za elvitegravir, emtricitabin i tenofoviralfenamid prilikom ispitivanja u prisutnosti kobicistata.

Antivirusno djelovanje elvitegravira na laboratorijske i kliničke izolate virusa HIV-1 procijenjeno je na limfoblastoidnim stanicama, monocitnim/makrofagnim stanicama i limfocitima periferne krvi, te su vrijednosti 50%-tne učinkovite koncentracije (EC_{50}) bile u rasponu od 0,02 do 1,7 nM. Elvitegravir je pokazao antivirusnu aktivnost u staničnoj kulturi na HIV-1 podtipove A, B, C, D, E, F, G i O (vrijednosti EC_{50} u rasponu od 0,1 do 1,3 nM) i aktivnost na HIV-2 (EC_{50} od 0,53 nM).

Za kobicistat nije otkrivena antivirusna aktivnost na HIV-1, te on ne antagonizira antivirusne učinke elvitegravira, emtricitabina ili tenofovira.

Antivirusna aktivnost emtricitabina na laboratorijske i kliničke izolate virusa HIV-1 procijenjena je na limfoblastoidnim staničnim linijama, staničnoj liniji MAGI CCR5 i PBMC. Vrijednosti EC_{50} za emtricitabin bile su u rasponu od 0,0013 do 0,64 μ M. Emtricitabin je pokazao antivirusnu aktivnost u staničnoj kulturi na podtipove virusa HIV-1 A, B, C, D, E, F i G (vrijednosti EC_{50} bile su u rasponu od 0,007 do 0,075 μ M) i specifičnu aktivnost na sojeve virusa HIV-2 (vrijednosti EC_{50} bile su u rasponu od 0,007 do 1,5 μ M).

Antivirusna aktivnost tenofoviralfenamida na laboratorijske i kliničke izolate virusa HIV-1 podtipa B procijenjeno je na limfoblastoidnim staničnim linijama, PBMC-ovima, primarnim monocitnim/makrofagnim stanicama i CD4⁺-T limfocitima. Vrijednosti EC_{50} za tenofoviralfenamid bile su u rasponu od 2,0 do 14,7 nM. Tenofoviralfenamid je pokazao antivirusnu aktivnost u staničnoj kulturi na sve skupine virusa HIV-1 (M, N i O), uključujući podtipove A, B, C, D, E, F i G (vrijednosti EC_{50} bile su u rasponu od 0,10 do 12,0 nM) i specifičnu aktivnost na sojeve HIV-2 (vrijednosti EC_{50} bile su u rasponu od 0,91 do 2,63 nM).

Rezistencija

In vitro

Smanjena osjetljivost na elvitegravir najčešće je povezana s primarnim mutacijama integraze T66I, E92Q i Q148R. Dodatne mutacije integraze zapažene u izdvojenoj staničnoj kulturi bile su H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q i R263K. HIV-1 sa supstitucijama izdvojenim raltegravinom T66A/K, Q148H/K i N155H pokazao je križnu rezistenciju na elvitegravir.

Nije zapažena *in vitro* rezistencija za kobicistat zbog nedostatka njegovog antivirusnog djelovanja.

Smanjena osjetljivost na emtricitabin povezana je s M184V/I mutacijama u HIV-1 RT.

Izolati virusa HIV-1 sa smanjenom osjetljivošću na tenofoviralfenamid izražavaju mutaciju K65R u HIV-1 RT; dodatno je kratkotrajno uočena i mutacija K70E u HIV-1 RT. Izolati virusa HIV-1 s mutacijom K65R pokazuju malo smanjenje osjetljivosti na abakavir, emtricitabin, tenofovir i lamivudin.

U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni

Provedeno je genotipiziranje HIV-1 izolata iz plazme od bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, a primali su lijek Genvoya u ispitivanjima faze 3 GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111, s HIV-1 RNA ≥ 400 kopija/ml pri potvrđenom virološkom neuspjehu, u 144. tjednu ili u vrijeme ranog prekida primanja ispitivanog lijeka te je provedena analiza objedinjenih podataka. Do 144. tjedna uočena je jedna ili više primarnih mutacija povezanih s rezistencijom na elvitegravir, emtricitabin ili tenofoviralfenamid u HIV-1 izolatima 12 od 22 bolesnika s procjenjivim genotipskim podacima iz uparene početne vrijednosti i izolata iz neuspješnog liječenja lijekom Genvoya (12 od 866 bolesnika [1,4%]) u usporedbi s 12 od 20 izolata od bolesnika s procjenjivim genotipskim

podacima iz skupine neuspješnog liječenja E/C/F/TDF (12 od 867 bolesnika [1,4%]). U HIV-1 izolatima od 12 bolesnika s razvojem virusne rezistencije u skupini liječenoj lijekom Genvoya nastale mutacije bile su M184V/I (n = 11) i K65R/N (n = 2) u RT te T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) i N155H (n = 2) u integrazi. U HIV-1 izolatima od 12 bolesnika s razvojem virusne rezistencije u skupini liječenoj E/C/F/TDF nastale mutacije bile su M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) i L210W (n = 1) u RT te E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) i N155H/S (n = 3) u integrazi. Većina HIV-1 izolata od bolesnika iz obje skupine koji su razvili mutacije povezane s rezistencijom na elvitegravir, razvili su i mutacije povezane s rezistencijom i na emtricitabin i na elvitegravir.

U fenotipskim analizama bolesnika iz populacije za analizu konačne rezistencije, 7 od 22 bolesnika (32%) je imalo HIV-1 izolate sa smanjenom osjetljivošću na elvitegravir u skupini liječenoj lijekom Genvoya u usporedbi s HIV-1 izolatima 7 od 20 bolesnika (35%) u skupini koja je primala E/C/F/TDF, HIV-1 izolati 8 bolesnika (36%) imali su smanjenu osjetljivost na emtricitabin u skupini liječenoj lijekom Genvoya u usporedbi s HIV-1 izolatima od 47 bolesnika (35%) u skupini koja je primala E/C/F/TDF. Jedan bolesnik u skupini liječenoj lijekom Genvoya (1 od 22 [4,5%]) i 2 bolesnika u skupini koja je primala E/C/F/TDF (2 od 20 [10%]) imali su smanjenu osjetljivost na tenofovir.

U bolesnika kod kojih je virus suprimiran

U kliničkom ispitivanju u bolesnika kod kojih je virus suprimiran te koji su prešli s režima koji sadrži emtricitabin/tenofoviridizoproksil i treći lijek (GS-US-292-0109, n = 959), do 96. tjedna identificirana su tri bolesnika s novonastalom rezistencijom HIV-1 (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) na lijek Genvoya.

U bolesnika istodobno zaraženih HIV-om i HBV-om

U kliničkom ispitivanju bolesnika s HIV virološkom supresijom koji su istodobno zaraženi kroničnim hepatitisom B, koji su primali lijek Genvoya tijekom 48 tjedana (GS US 292 1249, n = 72), 2 bolesnika bila su kvalificirana za analizu rezistencije. U ta 2 bolesnika, supstitucije aminokiselina povezane s rezistencijom na bilo koji sastojak lijeka Genvoya nisu utvrđene u HIV 1 ili HBV.

Križna rezistencija u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni ili kod kojih je virus suprimiran

Virusi rezistentni na elvitegravir pokazuju različit stupanj križne rezistencije za INSTI raltegravir ovisno o tipu i broju mutacija. Virus koji izražavaju mutacije T66I/A zadržavaju osjetljivost na raltegravir, dok većina drugih uzoraka pokazuje smanjenu osjetljivost na raltegravir. Virus koji izražavaju mutacije povezane s rezistencijom na elvitegravir ili raltegravir zadržavaju osjetljivost na dolutegravir.

Virusi rezistentni na emtricitabin sa supstitucijom M184V/I bili su križno rezistentni na lamivudin, ali su zadržali osjetljivost na didanozin, stavudin, tenofovir i zidovudin.

Mutacije K65R i K70E imale su za posljedicu smanjenu osjetljivost na abakavir, didanozin, lamivudin, emtricitabin i tenofovir, ali zadržanu osjetljivost na zidovudin.

Klinički podaci

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni

U ispitivanjima GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali lijek Genvoya (n = 866) jednom dnevno ili elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/tenofoviridizoproksil (u obliku fumarata) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) jednom dnevno. Srednja vrijednost dobi bila je 36 godina (raspon 18-76), 85% ih je bilo muškaraca, 57% su bili bijelci, 25% crnci i 10% Azijci. Devetnaest posto bolesnika identificirano je kao Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci. Srednja početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,5 log₁₀ kopija/ml (raspon 1,3-7,0), a 23% imalo je početno virusno opterećenje > 100 000 kopija/ml. Srednja početna vrijednost broja CD4+ stanica bila je 427 stanica/mm³ (raspon 0-1360), a 13% imalo je broj CD4+ stanica < 200 stanica/mm³.

U usporedbi sa skupinom E/C/F/TDF, lijek Genvoya pokazao je statističku superiornost u postizanju vrijednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u 144. tjednu. Razlika u postotku bila je 4,2% (95% CI: 0,6% do 7,8%). Objedinjeni ishodi liječenja u 48. i 144. tjednu prikazani su u tablici 3.

Tablica 3: Objedinjeni virološki ishodi u ispitivanjima GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 u 48. i 144. tjednu^{a,b}

	48. tjedan		144. tjedan	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	92%	90%	84%	80%
Razlika u liječenju	2,0% (95% CI: -0,7% do 4,7%)		4,2% (95% CI: 0,6% do 7,8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml^c	4%	4%	5%	4%
Bez viroloških podataka u okviru 48. ili 144. tjedna	4%	6%	11%	16%
Prekid primanja ispitivanog lijeka zbog nuspojava ili smrti ^d	1%	2%	1%	3%
Prekid primanja ispitivanog lijeka iz drugih razloga i posljednje dostupne vrijednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/ml ^e	2%	4%	9%	11%
Podaci iz okvira ispitivanja nedostaju, ali je ispitivani lijek primjenjivan	1%	< 1%	1%	1%
Udio (%) bolesnika s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml po podskupinama				
Dob				
< 50 godina	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 godina	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Spol				
Muški	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Ženski	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Rasa				
Crnci	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Svi osim crnaca	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Početno virusno opterećenje				
≤ 100 000 kopija/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100 000 kopija/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Početni broj CD4+ stanica				
< 200 stanica/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 stanica/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
HIV-1 RNA < 20 kopija/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Razlika u liječenju	0,4% (95% CI: -3,0% do 3,8%)		5,4% (95% CI: 1,5% do 9,2%)	

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

a Okvir 48. tjedna bio je između 294. i 377. dana (uključivo); okvir 144. tjedna bio je između 966. i 1049. dana (uključivo).

b U oba ispitivanja bolesnici su stratificirani prema početnoj HIV-1 RNA (≤ 100 000 kopija/ml, > 100 000 kopija/ml do ≤ 400 000 kopija/ml, ili > 400 000 kopija/ml), prema broju CD4+ stanica (< 50 stanica/μl, 50-199 stanica/μl ili ≥ 200 stanica/μl) te po regiji (SAD ili izvan SAD-a).

c Obuhvatilo bolesnike koji su imali ≥ 50 kopija/ml u okviru 48. ili 144. tjedna; bolesnike koji su rano prestali primati ispitivani lijek zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti; bolesnike koji su prekinuli liječenje iz razloga koji nisu posljedica nuspojava, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti i koji su u vrijeme prekida liječenja imali virusnu vrijednost ≥ 50 kopija/ml.

d Obuhvaća bolesnike koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana tijekom vremenskog okvira, ako virološki podaci o liječenju tijekom određenog okvira nisu bili dostupni.

e Obuhvaća bolesnike s prekidom liječenja iz razloga koji nisu posljedica nuspojava, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti, npr. povučeni pristanak, gubitak mogućnosti praćenja itd.

Srednja vrijednost povećanja od početne vrijednosti broja stanica CD4+ bila je 230 stanica/mm³ u bolesnika liječenih lijekom Genvoya i 211 stanica/mm³ u bolesnika liječenih E/C/F/TDF (p = 0,024) u 48. tjednu te 326 stanica/mm³ u bolesnika liječenih lijekom Genvoya i 305 stanica/mm³ u bolesnika liječenih E/C/F/TDF (p = 0,06) u 144. tjednu.

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 kod kojih je virus suprimiran

U randomiziranom, otvorenom ispitivanju GS-US-292-0109 procjenjivane su djelotvornost i sigurnost prebacivanja odraslih bolesnika (n = 1436) zaraženih virusom HIV-1 kod kojih je virus bio suprimiran (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) bilo sa režima efavirenz (EFV)/emtricitabin (FTC)/tenofoviridizoproksil, FTC/tenofoviridizoproksil plus atazanavir (pojačan ili kobicistatom ili ritonaviro) ili E/C/F/TDF na režim s lijekom Genvoya. U bolesnika je HIV-1 morao biti stabilno suprimiran (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) početnim režimom najmanje 6 mjeseci i biti bez mutacija povezanih s rezistencijom na bilo koju od komponenti lijeka Genvoya prije ulaska u ispitivanje. Bolesnici su na početku bili randomizirani u omjeru 2:1 kako bi se prebacili na lijek Genvoya (n = 959) ili ostali na svom početnom antiretrovirusnom režimu (n = 477). Bolesnici su imali srednju vrijednost dobi od 41 godinu (raspon 21-77), 89% su bili muškarci, 67% bijelci i 19% crnci. Srednja vrijednost početnog broja CD4⁺ stanica bila je 697 stanica/mm³ (raspon 79-1951). Bolesnici su bili stratificirani prema prvotnom režimu liječenja. Pri probiru je 42% bolesnika primalo FTC/tenofoviridizoproksil plus atazanavir (pojačan ili kobicistatom ili ritonaviro), 32% bolesnika primalo je E/C/F/TDF te je 26% bolesnika primalo EFV/FTC/tenofoviridizoproksil.

Prebacivanje s režima temeljenog na tenofoviridizoproksilu na lijek Genvoya bilo je superiorno u održavanju HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u usporedbi s ostankom na početnom režimu (tablica 4).

Tablica 4. Virološki ishodi ispitivanja GS-US-292-0109 u 48.^a i 96.^b tjednu

	48. tjedan		96. tjedan	
	Genvoya (n = 959)	Početni režim (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Početni režim (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	97%	93%	93%	89%
Razlika u liječenju	4,1% (95% CI: 1,6% do 6,7%, p < 0,001 ^c)		3,7% (95% CI: 0,4% do 7,0%, p < 0,017 ^c)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml^d	1%	1%	2%	2%
Bez viroloških podataka u okviru 48. i 96. tjedna	2%	6%	5%	9%
Prekid primanja ispitivanog lijeka zbog nuspojava ili smrti ^c	1%	1%	1%	3%
Prekid primanja ispitivanog lijeka iz drugih razloga i posljednje dostupne vrijednosti HIV-1 RNA < 50 kopija/ml ^f	1%	4%	3%	6%
Podaci iz okvira ispitivanja nedostaju, ali je ispitivani lijek primjenjivan	0%	< 1%	1%	< 1%
Udio (%) bolesnika s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml na prvotnom režimu liječenja				
EFV/FTC/tenofoviridizoproksil	96%	90%	90%	86%
FTC/tenofoviridizoproksil plus pojačani atazanavir	97%	92%	92%	88%
E/C/F/TDF	98%	97%	96%	93%

EFV = efavirenz; FTC = emtricitabin;

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

a Okvir 48. tjedna bio je između 294. i 377. dana (uključujući).

b Okvir 96. tjedna bio je između 630. i 713. dana (uključujući).

c P-vrijednost za test superiornosti kojim su uspoređeni postotci virološkog uspjeha iz CMH testa stratificirano prema prvotnom režimu liječenja (EFV/FTC/tenofoviridizoproksil, FTC/tenofoviridizoproksil plus pojačani atazanavir ili E/C/F/TDF).

d Obuhvatilo bolesnika koji su imali ≥ 50 kopija/ml u okviru 48. ili 96. tjedna; bolesnike koji su rano prestali primati ispitivani lijek zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti; bolesnike koji su prekinuli liječenje iz razloga koji nisu posljedica nuspojava, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti i koji su u vrijeme prekida imali virusnu vrijednost ≥ 50 kopija/ml.

- e Obuhvaća bolesnike koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana tijekom vremenskog okvira, ako virološki podaci o liječenju tijekom određenog okvira nisu bili dostupni.
- f Obuhvaća bolesnike s prekidom iz razloga koji nisu posljedica nuspojava, smrti ili nedostatka ili gubitka djelotvornosti, npr. povučeni pristanak, gubitak mogućnosti praćenja itd.

Bolesnici zaraženi virusom HIV-1 s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega

U otvorenom kliničkom ispitivanju GS-US-292-0112 na 242 bolesnika zaražena virusom HIV-1 s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min) procijenjena je djelotvornost i sigurnost lijeka Genvoya. U bolesnika je virus bio suprimiran (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) tijekom najmanje 6 mjeseci prije prebacivanja na lijek Genvoya. Srednja vrijednost dobi bila je 58 godina (raspon 24-82), sa 63 bolesnika (26%) u dobi ≥ 65 godina. Sedamdeset i devet posto su bili muškarci, 63% su bili bijelci, 18% crnci i 14% Azijci. Trinaest posto su identificirani kao Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci. Na početku je 80 bolesnika (33%) imalo eGFR_{CG} < 50 ml/min, a 162 bolesnika su imala eGFR_{CG} ≥ 50 ml/min. Medijan eGFR na početku iznosio je 56 ml/min. Srednja vrijednost početnog broja CD4⁺ stanica iznosila je 664 stanica/mm³ (raspon 126-1813).

Nakon prebacivanja na lijek Genvoya, 83,1% (197/237 bolesnika) bolesnika je u 144. tjednu zadržalo HIV-1 RNA < 50 kopija/ml.

U otvorenom kliničkom ispitivanju GS-US-292-1825, djelotvornost i sigurnost lijeka Genvoya procijenjene su u jednoj skupini od 55 odraslih osoba zaraženih virusom HIV-1 sa završnim stadijem bolesti bubrega (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi tijekom najmanje 6 mjeseci prije prebacivanja na lijek Genvoya. Virus je u bolesnika bio suprimiran (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) tijekom najmanje 6 mjeseci prije prebacivanja na lijek Genvoya.

Srednja vrijednost dobi bila je 48 godina (raspon: 23-64). Sedamdeset šest posto bili su muškarci, 82% bili su crnci, a 18% bijelci. Petnaest posto bolesnika izjasnilo se kao Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci. Srednja vrijednost broja CD4⁺ stanica na početku ispitivanja iznosila je 545 stanica/mm³ (raspon: 205-1473). U 48. tjednu, HIV-1 RNA < 50 kopija/ml zadržala se u 81,8% (45/55 bolesnika) nakon prebacivanja na lijek Genvoya. Nije bilo klinički značajnih promjena u laboratorijskim vrijednostima lipida izmjerenih natašte u bolesnika koji su prebačeni na lijek Genvoya.

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om i HBV-om

U otvorenom ispitivanju GS US 292 1249, djelotvornost i sigurnost lijeka Genvoya procijenjene su u odraslih bolesnika istodobno zaraženih virusom HIV-1 i kroničnim hepatitisom B. Šezdeset devet od 72 bolesnika prethodno su bili na tenofoviridizoproksilu koji je sadržavao antiretrovirusnu terapiju. Na početku liječenja lijekom Genvoya, 72 bolesnika imali su supresiju HIV-a (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) najmanje 6 mjeseci sa ili bez supresije HBV DNA i imali su kompenziranu funkciju jetre. Srednja vrijednost dobi je 50 godina (raspon od 28 do 67), 92% bolesnika bili su muškarci, 69% bijelaca, 18% crnaca i 10% Azijaca. Srednja vrijednost početnog broja stanica CD4⁺ bio je 636 stanica/mm³ (u rasponu od 263 do 1498). Osamdeset šest posto bolesnika (62/72) imalo je supresiju HBV-a (HBV DNA < 29 IU/ml) i 42% (30/72) bilo je HBeAg pozitivno pri ishodištu.

Od bolesnika koji su na početku bili HBeAg pozitivni, 1/30 (3,3%) postiglo je serokonverziju na anti-HBe u 48. tjednu. Od bolesnika koji su pri ishodištu bili HBsAg pozitivni, 3/70 (4,3%) postiglo je serokonverziju u anti-HBs u 48. tjednu.

U 48. tjednu, 92% bolesnika (66/72) zadržalo je HIV-1 RNA < 50 kopija/ml nakon prebacivanja na lijek Genvoya. Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u broju stanica CD4⁺ u 48. tjednu bila je 2 stanice/mm³. Devedeset dva posto (66/72 bolesnika) imalo je HBV DNA < 29 IU/ml, što je utvrđeno analizom nepoznato = neuspjeh u 48. tjednu. Od 62 bolesnika koji su imali supresiju HBV-a na početku, 59 ih je zadržalo supresiju, a za 3 bolesnika podaci nisu poznati. Od 10 bolesnika koji nisu imali supresiju HBV-a pri ishodištu (HBV DNA ≥ 29 IU/ml), u 7 je došlo do supresije, 2 su zadržala detektibilnost, a za 1 bolesnika podaci nisu poznati.

Ograničeni su klinički podaci o primjeni lijeka Genvoya u bolesnika istodobno zaraženim HIV/HSV-om, a koji nisu ranije bili liječeni.

Promjene u izmjerenoj mineralnoj gustoći kosti

U ispitivanjima u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, lijek Genvoya bio je povezan s manjim smanjenjima mineralne gustoće kosti (BMD) u usporedbi s E/C/F/TDF izmjereno DXA analizom kuka (srednja vrijednost promjene: -0,8% naspram -3,4%, $p < 0,001$) i lumbalne kralježnice (srednja vrijednost promjene: -0,9% naspram -3,0%, $p < 0,001$) nakon 144 tjedna liječenja.

Poboljšanja BMD-a bila su opažena 96 tjedana nakon prebacivanja s režima koji sadrži tenofoviridizoproksil na lijek Genvoya u usporedbi s ostankom na režimu koji sadrži tenofoviridizoproksil.

Promjene u izmjerenoj funkciji bubrega

U ispitivanjima u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, lijek Genvoya bio je povezan s manjim utjecajem na parametre sigurnosti primjene za bubrege (mjereno nakon 144 tjedna liječenja prema procijenjenoj brzini glomerularne filtracije Cockcroft-Gaultovom metodom i omjerom proteina i kreatinina u mokraći, te nakon 96 tjedana liječenja omjerom albumina i kreatinina u mokraći) u usporedbi s E/C/F/TDF (vidjeti također dio 4.4). Tijekom 144 tjedna liječenja, nijedan ispitanik nije prekinuo primjenu lijeka Genvoya zbog štetnih događaja povezanih s bubrežima nastalih tijekom liječenja, u usporedbi s 12 ispitanika koji su prekinuli primjenu E/C/F/TDF-a ($p < 0,001$).

Poboljšani profil sigurnosti primjene za bubrege održan je do 96. tjedna u bolesnika koji su prešli na lijek Genvoya u usporedbi s onima koji su ostali na režimu s tenofoviridizoproksilom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje GS-US-292-0106

U otvorenom ispitivanju GS-US-292-0106 u adolescenata u dobi od 12 do < 18 godina s tjelesnom težinom ≥ 35 kg ($n = 50$) zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni u kohorti 1, u djece u dobi od 7 do < 12 godina s tjelesnom težinom > 25 kg ($n = 52$) s virološkom supresijom u kohorti 2 i u djece u dobi od 3 do 9 godina s tjelesnom težinom ≥ 14 do < 25 kg ($n = 27$) s virološkom supresijom u kohorti 3 procijenjene su djelotvornost, sigurnost i farmakokinetika lijeka Genvoya.

Bolesnici iz kohorte 1 imali su srednju vrijednost dobi 15 godina (raspon: 12-17), 44% su bili muškog spola, 12% Azijci i 88% crnci. Na početku je srednja vrijednost HIV-1 RNA u plazmi bila $4,6 \log_{10}$ kopija/ml, medijan broja CD4⁺ stanica bio je 456 stanica/mm³ (raspon: 95 do 1110) i medijan postotka CD4⁺ bio je 23% (raspon: 7-45%). Sveukupno, 22% bolesnika imalo je početnu razinu HIV-1 RNA u plazmi $> 100\,000$ kopija/ml.

U 48. tjednu stopa virološkog odgovora na lijek Genvoya u adolescenata zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni bila je slična stopama odgovora u ispitivanjima odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni. Od bolesnika liječenih lijekom Genvoya, 92% (46/50) ih je postiglo razinu HIV-1 RNA < 50 kopija/ml. Srednja vrijednost porasta od početnog broja CD4⁺ stanica u 48. tjednu bila je 224 stanica/mm³. Tri bolesnika su imala virološki neuspjeh u 48. tjednu; nije bila otkrivena virološka rezistencija na lijek Genvoya.

Bolesnici iz kohorte 2 imali su srednju vrijednost dobi 10 godina (raspon: 7-11), srednju vrijednost tjelesne težine na početku ispitivanja 32 kg (raspon: 26-58), 42% su bili muškog spola, 25% Azijci i 71% crnci. Na početku, medijan broja CD4⁺ stanica bio je 926 stanica/mm³ (raspon: 336 do 1611), a medijan postotka CD4⁺ bio je 38% (raspon: 23-51%).

Nakon prelaska na liječenje lijekom Genvoya, 98% (51/52) bolesnika iz kohorte 2 zadržalo je razinu supresije (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) u 48. tjednu. Srednja vrijednost promjene od početnog broja i postotka CD4⁺ stanica u 48. tjednu bila je -66 stanica/mm³ odnosno -0,6%. Jedan od 52 bolesnika ispunio je kriterije za uključivanje u populaciju za analizu rezistencije do 48. tjedna; nije zabilježena novonastala rezistencija na lijek Genvoya do 48. tjedna.

Bolesnici iz kohorte 3 imali su srednju vrijednost dobi 6 godina (raspon: 3-9), srednju vrijednost tjelesne težine na početku ispitivanja 19 kg (raspon: 15-24), 37% su bili muškog spola, 11% Azijci i 89% crnci. Na početku, medijan broja CD4⁺ stanica bio je 1061 stanica/mm³ (raspon: 383-2401), a medijan postotka CD4⁺ bio je 37% (raspon: 24-53%).

Nakon prelaska na liječenje lijekom Genvoya, 96% (26/27) bolesnika iz kohorte 3 zadržalo je razinu supresije (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) u 48. tjednu. Srednja vrijednost promjene od početnog broja i postotka CD4⁺ stanica u 48. tjednu bila je -179 stanica/mm³ odnosno 0,2%. Jedan bolesnik imao je virološki neuspjeh u 48. tjednu; nije zabilježena novonastala rezistencija na lijek Genvoya do 48. tjedna.

Ispitivanje GS-US-292-1515

U otvorenom ispitivanju GS-US-292-1515 u adolescenata u dobi od 12 do 18 godina s tjelesnom težinom ≥ 35 kg (n = 50) zaraženih virusom HIV-1 koji su imali virološku supresiju procijenjene su djelotvornost i sigurnost lijeka Genvoya.

Bolesnici u ispitivanju imali su srednju vrijednost dobi 15 godina (raspon: 12 - 17), 64% njih bilo je ženskog spola a 98% crnci. Na početku, medijan broja CD4⁺ stanica bio je 742 stanica/mm³ (raspon: 255 - 1246) a medijan CD4⁺ bio je 34% (raspon: 21 - 53%).

Nakon prelaska na liječenje lijekom Genvoya, 90% (45/50) bolesnika zadržalo je razinu supresije (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) u 48. tjednu. Srednja vrijednost promjene od početnog broja i postotka CD4⁺ stanica u 48. tjednu bila je -43 stanica/mm³ odnosno -0,1%. Pet bolesnika imalo je virološki neuspjeh do kraja ispitivanja; nije bila otkrivena fenotipska ili genotipska rezistencija na lijek Genvoya.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene s hranom u bolesnika zaraženih virusom HIV-1, vršne koncentracije u plazmi zapažene su otprilike 4 sata nakon doziranja elvitegravira, 3 sata nakon doziranja kobicistata, 3 sata nakon doziranja emtricitabina i 1 sat nakon doziranja tenofoviralfenamida. Srednje vrijednosti C_{max}, AUC_{tau} i C_{trough} (srednja vrijednost $\pm$ SD) u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 bile su 1,7 $\pm$ 0,39 μ g/ml, 23 $\pm$ 7,5 μ g•h/ml, i 0,45 $\pm$ 0,26 μ g/ml za elvitegravir, što omogućuje inhibitorski kvocijent od ~ 10 (omjer C_{trough}: IC₉₅ s prilagođenim proteinskim vezivanjem za divlji tip virusa HIV-1). Odgovarajuće srednje vrijednosti C_{max}, AUC_{tau} i C_{trough} (srednja vrijednost $\pm$ SD) u stanju dinamičke ravnoteže bile su 1,1 $\pm$ 0,40 μ g/ml, 8,3 $\pm$ 3,8 μ g•h/ml i 0,05 $\pm$ 0,13 μ g/ml za kobicistat te 1,9 $\pm$ 0,5 μ g/ml, 13 $\pm$ 4,5 μ g•h/ml i 0,14 $\pm$ 0,25 μ g/ml za emtricitabin. Srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{tau} za tenofoviralfenamid u stanju dinamičke ravnoteže bile su 0,16 $\pm$ 0,08 μ g/ml odnosno 0,21 $\pm$ 0,15 μ g•h/ml.

Vrijednosti C_{max} i AUC za elvitegravir povećale su se 22%, odnosno 36% s laganim obrokom, a s visokomasnim obrokom 56%, odnosno 91% u odnosu na stanje natašte. Lagani obrok nije utjecao na izloženost kobicistatu, a iako je došlo do umjerenog pada vrijednosti C_{max} i AUC od 24%, odnosno 18% s visokomasnim obrokom, nikakva razlika nije zapažena u njegovom pojačavajućem farmakološkom učinku na elvitegravir. S laganim i visokomasnim obrocima nije bilo promjena u izloženosti emtricitabinu. U odnosu na stanje natašte, primjena lijeka Genvoya s laganim obrokom (~ 400 kcal, 20% masnoće) ili visokomasnim obrokom (~ 800 kcal, 50% masnoće) nije utjecala na ukupne izloženosti tenofoviralfenamidu u klinički značajnoj mjeri (otprilike 15% i 18% veći AUC uz lagani ili visokomasni obrok u odnosu na stanje natašte).

Distribucija

Elvitegravir je 98-99% vezan za proteine u plazmi ljudi i vezivanje je neovisno o koncentraciji lijeka u rasponu od 1 ng/ml do 1,6 µg/ml. Omjer srednje vrijednosti koncentracije lijeka u plazmi i koncentracije lijeka u krvi iznosio je 1,37.

Kobicistat se 97-98% vezuje za proteine u plazmi ljudi, dok je omjer srednje vrijednosti koncentracije lijeka u plazmi i koncentracije lijeka u krvi iznosio 2.

In vitro vezanje emtricitabina za humane proteine plazme bilo je < 4% i nije ovisilo o koncentraciji u rasponu od 0,02-200 µg/ml. Pri vršnoj koncentraciji u plazmi omjer srednje vrijednosti lijeka u plazmi i koncentracije lijeka u krvi iznosio je ~1,0, a omjer srednje vrijednosti koncentracije lijeka u spermi i koncentracije lijeka u plazmi iznosio je ~4,0.

In vitro vezanje tenofovira za humane proteine plazme je < 0,7% i ne ovisi o koncentraciji u rasponu od 0,01-25 µg/ml. Vezanje tenofoviralafenamida na proteine ljudske plazme *ex vivo* u uzorcima prikupljenima tijekom kliničkih ispitivanja bilo je približno 80%.

Biotransformacija

Elvitegravir primarno prolazi kroz oksidativni metabolizam putem CYP3A i sekundarno prolazi glukuronidaciju putem enzima UGT1A1/3. Nakon peroralne primjene pojačanog [¹⁴C]elvitegravira, elvitegravir je bio najzastupljeniji u plazmi, predstavljajući ~ 94% cirkulirajuće radioaktivnosti. Metaboliti aromatske i alifatske hidroksilacije ili glukuronidacije prisutni su u vrlo niskim razinama, pokazujući značajno slabije antivirusno djelovanje na HIV-1 i ne pridonose ukupnom antivirusnom djelovanju elvitegravira.

Kobicistat se metabolizira putem CYP3A (uglavnom) i oksidacije posredovane CYP2D6 (manje) te ne prolazi kroz glukuronidaciju. Nakon peroralne primjene [¹⁴C]-kobicistata, 99% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi predstavljao je nepromijenjeni kobicistat.

In vitro ispitivanja ukazuju da emtricitabin nije inhibitor ljudskih enzima CYP. Nakon primjene [¹⁴C]-emtricitabina, potpuna izolacija doze emtricitabina ostvarena je u urinu (~86%) i stolici (~14%). Trinaest posto doze izolirano je u urinu u obliku tri putativna metabolita. Biotransformacija emtricitabina uključuje oksidaciju tiolnog dijela molekule pri čemu nastaju 3'-sulfoksid diastereomeri (~9% doze), i konjugaciju s glukuronskom kiselinom, pri čemu nastaje 2'-O-glukuronid (~4% doze). Nisu pronađeni nikakvi drugi metaboliti.

Glavni put eliminacije tenofoviralafenamida u ljudi je metabolizam kojim se razgradi > 80% peroralne doze. *In vitro* ispitivanja su pokazala da se tenofoviralafenamid metabolizira u tenofovir (glavni metabolit) pomoću katepsina A u PBMC-ovima (uključujući limfocite i druge ciljane stanice HIV-a) i makrofazima te pomoću karboksilesteraze-1 u hepatocitima. *In vivo* se tenofoviralafenamid hidrolizira u stanicama do tenofovira (glavni metabolit), koji se zatim fosforilira u aktivni metabolit tenofovirdifosfat. U kliničkim ispitivanjima u ljudi, peroralna doza od 10 mg tenofoviralafenamida u lijeku Genvoya rezultira koncentracijama tenofovirdifosfata > 4 puta većima u PBMC-ovima i > 90% manjim koncentracijama tenofovira u plazmi u usporedbi s peroralnom dozom tenofovirdizoproksila (u obliku fumarata) od 245 mg u E/C/F/TDF.

In vitro se tenofoviralafenamid ne metabolizira pomoću CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6. Tenofoviralafenamid se minimalno metabolizira pomoću CYP3A4. Nakon istodobne primjene s efavirenzom, umjerenim induktorom CYP3A, kao testom, izloženost tenofoviralafenamidu se nije značajno promijenila. Nakon primjene tenofoviralafenamida, [¹⁴C]-radioaktivnost u plazmi pokazala je profil ovisan o vremenu s tenofoviralafenamidom kao najzastupljenijim u prvim nekoliko sati i mokraćnom kiselinom u preostalom razdoblju.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene [¹⁴C]elvitegravira/ritonavira, 94,8% doze izolirano je u stolici, što je u skladu s hepatobilijarnom ekskrecijom elvitegravira; 6,7% primijenjene doze izolirano je u urinu. Medijan poluvremena elvitegravira u plazmi nakon primjene E/C/F/TDF iznosi oko 12,9 sati.

Nakon peroralne primjene [¹⁴C]-kobicistata 86% i 8,2% doze izolirano je u stolici, odnosno urinu. Medijan poluvremena kobicistata u plazmi nakon primjene E/C/F/TDF iznosi oko 3,5 sati, a povezane izloženosti kobicistatu omogućuju C_{trough} elvitegravira oko 10 puta više od prilagođene vrijednosti IC₉₅ vezivanja proteina za divlji tip virusa HIV-1.

Emtricitabin se prvenstveno izlučuje putem bubrega pri čemu se čitava doza izolira iz mokraće (oko 86%) i stolice (oko 14%). Trinaest posto doze emtricitabina izolirano je u mokraći kao tri metabolita. Sistemski klirens emtricitabina u prosjeku je iznosio 307 ml/min. Nakon peroralne primjene, poluvrijeme eliminacije emtricitabina je oko 10 sati.

Bubrežna ekskrecija nerazgrađenog tenofoviralfenamida je manji put izlučivanja kojim se eliminira < 1% doze u urinu. Tenofoviralfenamid se uglavnom eliminira nakon metabolizma u tenofovir. Tenofoviralfenamid i tenofovir imaju medijan poluvremena u plazmi od 0,51 odnosno 32,37 sati. Tenofovir se eliminira iz tijela bubrežima putem glomerularne filtracije i aktivne tubularne sekrecije.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Dob, spol i etnička pripadnost

Klinički značajne farmakokinetičke razlike vezane uz spol ili etničku pripadnost nisu ustanovljene za kobicistatom pojačani elvitegravir, kobicistat, emtricitabin ili tenofoviralfenamid.

Izloženosti elvitegraviru, kobicistatu, emtricitabinu, tenofovirusu i tenofoviralfenamidu postignute u 24 adolescenta u dobi od 12 do < 18 godina koji su primali lijek Genvoya u ispitivanju GS-US-292-0106 bile su slične izloženostima postignutima u odraslih koji prethodno nisu bili liječeni, nakon primjene lijeka Genvoya (tablica 5).

Tablica 5. Farmakokinetika elvitegravira, kobicistata, emtricitabina, tenofovira i tenofoviralfenamida u adolescenata i odraslih koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima

	Adolescenti od 12 do < 18 godina, ≥ 35 kg					Odrasli				
	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)	8240,8 (36,1) ^b	14 424,4 (23,9)	242,8 ^c (57,8)	275,8 (18,4)	22 797, 0 (34,7)	9459,1 (33,9)	11 714, 1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	2229,6 (19,2)	1202,4 (35,0)	2265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2113,1 (33,7)	1450,3 (28,4)	2056,3 (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 = tenofoviralfenamidfumarat; TFV = tenofovir

N/A = nije primjenjivo

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost (% CV)

a n = 24 adolescenta

b n = 23 adolescenta

c AUC_{last}

d n = 15 adolescenata

e n = 19 odraslih

f n = 539 (TAF) ili 841 (TFV) odraslih

Srednje vrijednosti izloženosti elvitegraviru, kobicistatu, emtricitabinu, tenofovirusu i tenofoviralfenamidu postignutih u djece u dobi od 8 do < 12 godina (> 25 kg; n = 23) koja su primala 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg lijeka Genvoya u ispitivanju GS-US-292-0106 bile su više (20-80%) od srednjih vrijednosti izloženosti postignutih u odraslih (tablica 6).

Tablica 6. Farmakokinetika elvitegravira, kobicistata, emtricitabina, tenofovira i tenofoviralfenamida u djece (u dobi od 8 do < 12 godina, > 25 kg) i odraslih s virološkom supresijom

	Djeca od 8 do < 12 godina, > 25 kg					Odrasli				
	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)	9459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	3055,2 (38,7)	2079,4 (46,7)	3397,4 (27,0)	313,3 (61,2)	26,1 (20,8)	2113,1 (33,7)	1450,3 (28,4)	2056,3 (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 = tenofoviralfenamidfumarat; TFV = tenofovir

N/A = nije primjenjivo

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost (% CV)

a n = 23 djece;

b n = 22 djece

c n = 20 djece

d AUC_{last}

e n = 19 odraslih

f n = 539 (TAF) ili 841 (TFV) odraslih

Srednje vrijednosti izloženosti elvitegraviru, kobicistatu, emtricitabinu, tenofoviru i tenofoviralfenamidu postignute u djece u dobi ≥ 2 godine (≥ 14 do < 25 kg; n = 27) koja su primala 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg lijeka Genvoya u ispitivanju GS-US-292-0106 bile su uglavnom više (manje od 2 puta) od srednjih vrijednosti izloženosti postignutih u odraslih koji su primali dozu lijeka Genvoya od 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (tablica 7).

Tablica 7: Farmakokinetika elvitegravira, kobicistata, emtricitabina, tenofovira i tenofoviralfenamida u djece (u dobi ≥ 2 godine, ≥ 14 do < 25 kg) i odraslih s virološkom supresijom

	Djeca u dobi ≥ 2 godine, ≥ 14 do < 25 kg					Odrasli				
	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)	9459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	3297,2 (52,2)	1525,5 (51,7)	3007,4 (37,8)	286,6 (72,2)	19,6 (24,1)	2113,1 (33,7)	1450,3 (28,4)	2056,3 (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 = tenofoviralfenamidfumarat; TFV = tenofovir

N/A = nije primjenjivo

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost (% CV)

a n = 27 djece

b n = 24 djece

c n = 22 djece

d n = 21 djeteta

e n = 18 djece

f AUC_{last}

g n = 19 odraslih

h n = 539 (TAF) ili 841 (TFV) odrasli

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici elvitegravira, kobicistata, tenofoviralfenamida ili tenofovira između zdravih ispitanika i bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjeni CrCl ≥ 15 ml/min i < 30 ml/min) u ispitivanjima faze I elvitegravira pojačanog kobicistatom ili tenofoviralfenamida. U zasebnom ispitivanju faze I samo emtricitabina, srednja vrijednost sistemske izloženosti emtricitabinu bila je viša u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije

bubrega (procijenjeni CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega (11,8 µg•h/ml). Sigurnost lijeka Genvoya nije ustanovljena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjeni CrCl ≥ 15 ml/min i < 30 ml/min).

Izloženost emtricitabinu i tenofoviru u 12 bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi koji su primali lijek Genvoya u ispitivanju GS-US-292-1825 bila je značajno veća nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Nisu opažene klinički važne razlike u farmakokinetici elvitegravira, kobicistata ili tenofoviralafenamida između bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi i onih s normalnom funkcijom bubrega. Nije bilo utvrđenih novih sigurnosnih pitanja u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega na kroničnoj hemodijalizi koji su primali lijek Genvoya (vidjeti dio 4.8).

Nema podataka o farmakokinetici elvitegravira, kobicistata, emtricitabina ili tenofoviralafenamida u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (procijenjeni CrCl < 15 ml/min) koji nisu na kroničnoj hemodijalizi. Sigurnost elvitegravira, kobicistata, emtricitabina ili tenofoviralafenamida u tih bolesnika nije ustanovljena.

Oštećenje funkcije jetre

Elvitegravir i kobicistat prvenstveno se metaboliziraju i eliminiraju kroz jetru. Ispitivanje farmakokinetike kobicistatom pojačanog elvitegravira provedeno je na bolesnicima koji nisu zaraženi virusom HIV-1, a koji imaju umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh, stadij B). Nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici elvitegravira i kobicistata između bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre i ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Utjecaj teškog oštećenja funkcije jetre (Child Pugh, stadij C) na farmakokinetiku elvitegravira ili kobicistata nije ispitan.

Farmakokinetika emtricitabina nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre; međutim emtricitabin se neznatno metabolizira putem enzima jetre, pa bi učinak oštećenja funkcije jetre morao biti ograničen.

Nisu zapažene klinički važne promjene u farmakokinetici tenofoviraalafenamida ili njegovog metabolita tenofovira u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre, ukupne koncentracije tenofoviralafenamida i tenofovira u plazmi niže su od onih opaženih u ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Nakon korekcije za vezanje na proteine, koncentracije nevezanog (slobodnog) tenofoviralafenamida u plazmi kod teškog oštećenja funkcije jetre slične su onima kod normalne funkcije jetre.

Istodobna infekcija virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Farmakokinetika emtricitabina i tenofoviralafenamida nije potpuno procijenjena u bolesnika koji su istodobno zaraženi virusom hepatitisa B i/ili C. Ograničeni podaci iz populacijske farmakokinetičke analize (n = 24) ukazuju da istodobna infekcija virusom hepatitisa B i/ili C nema klinički značajan učinak na izloženost pojačanom elvitegraviru.

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Prijavljeni rezultati prospektivnog ispitivanja (IMPAACT P1026s) pokazali su da liječenje režimima koji sadrže kobicistat i elvitegravir tijekom trudnoće rezultira nižom izloženošću elvitegraviru i kobicistatu (tablica 8).

Tablica 8: Promjene farmakokinetičkih parametara u ispitivanju IMPAACT P1026s za elvitegravir i kobicistat u žena koje su primale režime koji sadrže kobicistat i elvitegravir tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće u usporedbi s uparenim podacima iz postpartalnog razdoblja

Usporedba s uparenim postpartalnim podacima, n	Srednja vrijednost % promjene farmakokinetičkih parametara elvitegravira ^a			Srednja vrijednost % promjene farmakokinetičkih parametara kobicistata ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ 24% ^b	↓ 8% ^b	↓ 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 = drugo tromjesečje; 3T = treće tromjesečje; PP = postpartalno

a uparena usporedba

b P<0,10 u usporedbi s postpartalnim vrijednostima

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Elvitegravir je bio negativan u *in vitro* pretrazi bakterijske mutagenosti (Amesov test) i negativan u *in vivo* analizi mikronukleusa štakora u dozama do 2000 mg/kg. U *in vitro* pretrazi kromosomske aberacije elvitegravir je bio negativan s metaboličkom aktivacijom; međutim, neodređeni odgovor zapažen je bez aktivacije.

Kobicistat nije pokazao mutagenost ni klastogenost u konvencionalnim pretragama genotoksičnosti. *Ex vivo* ispitivanja na kunićima i *in vivo* ispitivanja na psima navode da kobicistat ima niski potencijal za prolongaciju QT-a, te može malo produljiti interval PR-a i smanjiti funkciju lijeve klijetke pri koncentracijama najmanje 11 puta većim od humane izloženosti na preporučenoj dnevnoj dozi od 150 mg. U kliničkim ispitivanjima kod ljudi, na 35 zdravih ispitanika ehokardiogrami obavljeni na početku i nakon primanja 150 mg kobicistata jedanput dnevno u trajanju od najmanje 15 dana nisu ukazali na klinički važnu promjenu u funkciji lijeve klijetke.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na štakorima i kunićima s kobicistatom nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, trudnoću i fetalne parametre. Međutim, povećani postimplantacijski gubitak i smanjene težine fetusa zabilježeni su u štakora što je povezano sa značajnim smanjenjima u tjelesnoj težini majki od 125 mg/kg/dan.

Neklinički podaci o emtricitabinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Elvitegravir, kobicistat i emtricitabin pokazali su nisku razinu kancerogenosti u miševa i štakora.

Neklinička ispitivanja tenofoviralafenamida na štakorima i psima otkrila su da su kost i bubreg primarni ciljni organi toksičnog djelovanja. Toksičnost za kost uočena je kao smanjena mineralna gustoća kostiju u štakora i pasa pri izloženostima tenofovirusu najmanje četiri puta većima od onih očekivanih nakon primjene lijeka Genvoya. U oku pasa bila je prisutna minimalna infiltracija histiocitima kod izloženosti tenofoviralafenamidu i tenofovirusu koja je bila približno 4 odnosno 17 puta veća od one očekivane nakon primjene lijeka Genvoya.

Tenofoviralafenamid nije pokazao mutagenost ni klastogenost u konvencionalnim pretragama genotoksičnosti.

Budući da je izloženost tenofovirusu u štakora i miševa nakon primjene tenofoviralafenamida manja nego pri primjeni tenofovirdizoproksila, ispitivanja kancerogenosti te perinatalno i postnatalno ispitivanje u štakora provedena su samo s tenofovirdizoproksilom. Nije otkriven poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja kancerogenosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, trudnoću ili fetalne parametre. Ipak, tenofovirdizoproksil smanjio je indeks preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnim za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza (u obliku hidrata)
mikrokristalična celuloza (E460)
umrežena karmelozanatrij
hidroksipropilceluloza (E463)
silicijev dioksid (E551)
natrijev laurilsulfat
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
poli(etilenglikol) (E1521)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)
boja *indigo carmine aluminium lake* (E132) (samo tablete lijeka Genvoya od 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg)
željezov oksid, crni (E172) (samo tablete lijeka Genvoya od 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu s kontinuiranim navojem, otvora prekrivenog omotom od aluminijske folije koja se odvaja s otvaranjem, koja sadrži 30 filmom obloženih tableta. Jedna boca sadrži sredstvo za sušenje (silika gel) i poliestersku vaticu.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije koje sadrže 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta i kutije koje sadrže 90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studenog 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. rujna 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE NA BOCI I KUTIJI

1. NAZIV LIJEKA

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete
elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadržava 150 mg elvitegravira, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina i tenofoviralfenamidfumarata u količini koja odgovara 10 mg tenofoviralfenamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu, za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
30 tableta

90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta
90 (3 boce od 30) tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. **Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1061/001 30 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1061/002 90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg [samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [Samo vanjsko pakiranje]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}
[Samo vanjsko pakiranje]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE NA BOCI I KUTIJI

1. NAZIV LIJEKA

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmom obložene tablete
elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadržava 90 mg elvitegravira, 90 mg kobicistata, 120 mg emtricitabina i tenofoviralfenamidfumarata u količini koja odgovara 6 mg tenofoviralfenamida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu, za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
30 tableta

90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta
90 (3 boce od 30) tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. **Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1061/003 30 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1061/004 90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg [samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [Samo vanjsko pakiranje]

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}
[Samo vanjsko pakiranje]

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obložene tablete
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmom obložene tablete
elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Genvoya i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Genvoya
3. Kako uzimati lijek Genvoya
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Genvoya
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Ako je lijek Genvoya propisan Vašem djetetu, sve informacije iz ove upute o lijeku odnose se na Vaše dijete (umjesto riječi „Vama“ čitajte „Vašem djetetu“).

1. Što je Genvoya i za što se koristi

Genvoya sadrži četiri djelatne tvari:

- **elvitegravir**, antiretrovirusni lijek poznat kao inhibitor integraze
- **kobicistat**, pojačivač učinaka elvitegravira
- **emtricitabin**, antiretrovirusni lijek poznat kao nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI)
- **tenofoviralfenamid**, antiretrovirusni lijek poznat kao nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze (NtRTI).

Genvoya je jedna tableta za **liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije 1 (HIV-1)** u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 godine i starijih, koji imaju tjelesnu težinu od najmanje 14 kg.

Genvoya smanjuje količinu HIV-a u Vašem tijelu. To će poboljšati Vaš imunološki sustav i smanjiti rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV infekcijom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Genvoya

Nemojte uzimati lijek Genvoya

- **ako ste alergični na elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofoviralfenamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6 ove upute).**
- **ako uzimate jedan od sljedećih lijekova:**
 - **alfuzozin** (primjenjuje se za liječenje povećane prostate)
 - **dabigatran** (primjenjuje se za sprječavanje i liječenje krvnih ugrušaka)
 - **amiodaron, kinidin** (primjenjuju se za ispravljanje nepravilnih otkucaja srca)

- **karbamazepin, fenobarbital, fenitoin** (primjenjuju se za sprječavanje napadaja)
- **rifampicin** (primjenjuje se za sprječavanje i liječenje tuberkuloze i drugih infekcija)
- **dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin** (primjenjuju se za liječenje migrene)
- **cisaprid** (primjenjuje se za ublažavanje određenih želučanih tegoba)
- **gospina trava** (*Hypericum perforatum*, biljni lijek koji se primjenjuje za depresiju i tjeskobu) ili lijekovi koji je sadrže
- **lomitapid, lovastatin, simvastatin** (primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi)
- **lurasidon, pimoqid** (primjenjuje se za liječenje abnormalnih misli i osjećaja)
- **sildenafil** (kad se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije – bolest pluća koja otežava disanje)
- **midazolam** peroralno primijenjen, **triazolam** (pomaže Vam da zaspete i/ili za ublažavanje tjeskobe)

→ Ako se bilo što od ovoga odnosi na Vas, **nemojte uzimati lijek Genvoya i odmah o tome obavijestite liječnika.**

Upozorenja i mjere opreza

Za vrijeme uzimanja lijeka Genvoya morate ostati pod nadzorom svog liječnika.

Ovaj lijek ne može izliječiti HIV infekciju. Dok uzimate lijek Genvoya i dalje možete razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV infekcijom.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Genvoya:

- **ako imate tegobe s jetrom ili ste imali bolest jetre, uključujući hepatitis.** Bolesnici s bolešću jetre, uključujući kronični hepatitis B ili C, koji se liječe antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su većem riziku od teških i potencijalno fatalnih jetrenih komplikacija. Ako ste zaraženi hepatitisom B, Vaš će liječnik pažljivo razmotriti najbolji režim liječenja za Vas.

ako imate infekciju hepatitisom B, tegobe s jetrom mogu se pogoršati nakon što prestanete uzimati lijek Genvoya. Važno je da ne prestanete uzimati lijek Genvoya bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom: pogledajte dio 3, *Nemojte prestati uzimati lijek Genvoya.*

- **ako ste imali bolest bubrega ili su pretrage pokazale da imate tegobe s bubrezima.** Liječnik može zatražiti da na početku i tijekom liječenja lijekom Genvoya napravite krvne pretrage kako bi pratio rad Vaših bubrega.

Dok uzimate lijek Genvoya

Kad jednom počnete uzimati lijek Genvoya, pazite na:

- **znakove upale ili infekcije**
- **bol u zglobovima, ukočenost ili tegobe s kostima.**

→ **Ako primijetite neki od ovih simptoma, odmah o tome obavijestite svog liječnika.** Za više informacija, pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave.*

Postoji mogućnost da Vam se jave tegobe s bubrezima ako lijek Genvoya uzimate tijekom dugog vremenskog razdoblja (pogledajte *Upozorenja i mjere opreza*).

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 2 godine ili ako imaju težinu manju od 14 kg bez obzira na dob. Primjena lijeka Genvoya u djece mlađe od 2 godine ili s težinom manjom od 14 kg još nije ispitana.

Drugi lijekovi i Genvoya

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Genvoya može biti u interakciji s drugim lijekovima. Kao rezultat, količine lijeka Genvoya ili drugih lijekova u Vašoj krvi mogu biti promijenjene. To može spriječiti ispravno djelovanje lijekova ili pogoršati nuspojave. U nekim će Vam slučajevima liječnik trebati prilagoditi dozu ili provjeriti razine u krvi.

Lijekovi koji se nikad ne smiju uzimati s lijekom Genvoya:

- **alfuzozin** (primjenjuje se za liječenje povećane prostate)
- **amiodaron, kinidin** (primjenjuju se za ispravljanje nepravilnih otkucaja srca)
- **karbamazepin, fenobarbital, fenitoin** (primjenjuju se za sprječavanje napadaja)
- **dabigatran** (primjenjuje se za sprječavanje i liječenje krvnih ugrušaka)
- **rifampicin** (primjenjuje se za sprječavanje i liječenje tuberkuloze i drugih infekcija)
- **dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin** (primjenjuju se za liječenje migrene)
- **cisaprid** (primjenjuje se za ublažavanje određenih želučanih tegoba)
- **gospina trava** (*Hypericum perforatum*, biljni lijek koji se primjenjuje za depresiju i tjeskobu) ili lijekovi koji je sadrže
- **lomitapid, lovastatin, simvastatin** (primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi)
- **lurasidon, pimozid** (primjenjuje se za liječenje abnormalnih misli i osjećaja)
- **sildenafil** (kad se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije – bolest pluća koja otežava disanje)
- **midazolam** peroralno primijenjen, **triazolam** (pomaže Vam da zaspete i/ili za ublažavanje tjeskobe).

→ Ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, **nemojte uzimati lijek Genvoya i odmah o tome obavijestite svog liječnika.**

Lijekovi za liječenje infekcije hepatitisom B:

Ne smijete uzimati lijek Genvoya s lijekovima koji sadrže:

- **tenofoviralfenamid**
- **tenofoviridizoproksil**
- **lamivudin**
- **adefovirdipivoksil.**

→ **Obavijestite svog liječnika** ako uzimate bilo koji od ovih lijekova.

Druge vrste lijekova:

Obavijestite svog liječnika ako uzimate:

- **lijekove protiv gljivica**, primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija, kao što su:
 - ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol i flukonazol
- **antibiotike**, primjenjuju se za liječenje bakterijskih infekcija, uključujući i tuberkulozu, a koji sadržavaju:
 - rifabutin, klaritromicin i telitromicin
- **antidepresive**, primjenjuju se za liječenje depresije:
 - lijekovi koji sadržavaju trazodon ili escitalopram
- **sedative i hipnotike**, primjenjuju se za liječenje tjeskobe:
 - buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem i lorazepam
- **imunosupresive**, primjenjuju se za kontroliranje imunološkog odgovora Vašeg tijela nakon transplantacije, kao što su:
 - ciklosporin, sirolimus i takrolimus
- **kortikosteroide**, koji uključuju:
 - betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon

Ti se lijekovi primjenjuju za liječenje alergija, astme, upalnih bolesti crijeva, upalnih stanja kože, očiju, zglobova i mišića te drugih upalnih stanja. Ti se lijekovi uglavnom uzimaju kroz usta, udišu, ubrizgavaju ili nanose na kožu ili oko. Ako se ne mogu primjenjivati drugi lijekovi,

potrebno je započeti s primjenom tih lijekova tek nakon medicinske procjene i pod pomnim praćenjem liječnika radi eventualnih nuspojava kortikosteroida.

- **lijekove za liječenje dijabetesa:**
 - metformin
 - **kontracepcijske pilule**, primjenjuju se za sprječavanje trudnoće
 - **lijekove za erektilnu disfunkciju**, primjenjuju se za liječenje impotencije, kao što su:
 - sildenafil, tadalafil i vardenafil
 - **lijekove za srce**, kao što su:
 - digoksin, dizopiramid, flekainid, lidokain (može se dati kao injekcija), meksiletin, propafenon, metoprolol, timolol, amlodipin, diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin i verapamil
 - **lijekove koji se primjenjuju za liječenje plućne arterijske hipertenzije:**
 - bosentan i tadalafil
 - **antikoagulanse**, primjenjuju se za sprječavanje i liječenje krvnih ugrušaka, kao što su:
 - apiksaban, edoksaban, rivaroksaban i varfarin
 - **bronhodilatatore**, primjenjuju se za liječenje astme i drugih tegoba s plućima:
 - salmeterol
 - **lijekove koji snižavaju kolesterol**, kao što su:
 - atorvastatin i pitavastatin
 - **lijekove koji se primjenjuju za liječenje gihta:**
 - kolhicin
 - **antitrombotike**, primjenjuju se za smanjenje rizika od krvnih ugrušaka, kao što je:
 - klopidoogrel
 - **lijekove ili oralne dodatke prehrani koji sadrže minerale (kao što su magnezij, aluminij, kalcij, željezo, cink)**, kao što su:
 - mineralni dodaci, vitamini (uključujući multivitamine), antacidi i laksativi
- **Ako uzimate lijekove, oralne dodatke prehrani, antacide ili laksative koji sadrže minerale (kao što su magnezij, aluminij, kalcij, željezo, cink) uzmite ih najmanje 4 sata prije ili najmanje 4 sata nakon uzimanja lijeka Genvoya.**

→ **Obavijestite svog liječnika ako uzimate navedene ili bilo koje druge lijekove.** Ne prekidajte liječenje bez prethodnog savjetovanja s Vašim liječnikom.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- **Odmah obavijestite svog liječnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.** Trudnice ne smiju uzimati lijek Genvoya. Tijekom trudnoće se količina tog lijeka u krvi može sniziti, zbog čega može prestati ispravno djelovati.
- **Koristite učinkovitu kontracepciju dok uzimate lijek Genvoya.**
- **Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Genvoya.** Neke djelatne tvari iz ovoga lijeka prelaze u majčino mlijeko. Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Genvoya može uzrokovati omaglicu. Ako tijekom uzimanja lijeka Genvoya imate omaglicu, nemojte upravljati vozilom ili biciklom niti raditi s alatima ili strojevima.

Genvoya sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. **zanemarive količine natrija.**

Genvoya sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

→ Ako se bilo što od ovog odnosi na Vas, **razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego uzmete lijek Genvoya.**

3. Kako uzimati lijek Genvoya

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Postoje dvije jačine tableta lijeka Genvoya. Vaš će liječnik propisati odgovarajuću tabletu ovisno o Vašoj dobi i tjelesnoj težini.

Preporučena doza je:

Odrasli, adolescenti i djeca, koji imaju tjelesnu težinu najmanje 25 kg: jedna tableta svaki dan, s hranom (jedna tableta od 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg).

Djeca u dobi od 2 godine i starija, koja imaju tjelesnu težinu najmanje 14 kg, ali manju od 25 kg: jedna tableta svaki dan, s hranom (jedna tableta od 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg).

Zbog gorkog okusa ne preporučuje se žvakanje ili drobljenje tablete.

Ako ne možete progutati cijelu tabletu, možete je prepoloviti. Uzmite obje polovice jednu za drugom kako biste unijeli cijelu dozu. Lomljene tablete nemojte čuvati.

Urez na tableti od 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg služi samo da Vam pomogne prelomiti tabletu ako je Vašem djetetu teško progutati je cijelu.

Uvijek uzimajte onu dozu koju Vam je preporučio Vaš liječnik. To je iz razloga da budete sigurni da je lijek koji uzimate potpuno djelotvoran, te da smanjite rizik od razvoja otpornosti na liječenje. Nemojte mijenjati dozu, osim ako Vam liječnik ne kaže da to učinite.

Nemojte uzimati antacide ili multivitamine u isto vrijeme kad i lijek Genvoya. Ako uzimate lijekove, oralne dodatke prehrani, antacide ili laksative koji sadrže minerale (kao što su magnezij, aluminij, kalcij, željezo, cink) uzmite ih najmanje 4 sata prije ili najmanje 4 sata nakon uzimanja lijeka Genvoya.

Ako ste na dijalizi, svoju dnevnu dozu lijeka Genvoya uzmite nakon završetka postupka dijalize.

Ako uzmete više lijeka Genvoya nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više od preporučene doze lijeka Genvoya, može Vam se povećati rizik od mogućih nuspojava ovog lijeka (pogledajte dio 4, *Moguće nuspojave*).

Odmah se javite liječniku ili u najbližu hitnu službu zbog savjeta. Imajte bocu s tabletama sa sobom, tako da možete lako opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Genvoya

Važno je da ne propustite uzeti dozu lijeka Genvoya.

Ako ipak propustite uzeti dozu:

- **Ako to primijetite unutar manje od 18 sati** od vremena kad obično uzimate lijek Genvoya, tabletu morate uzeti što prije. Tablet u uvijek uzmite s hranom. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- **Ako to primijetite kada je prošlo 18 sati ili više** od vremena kada obično uzimate lijek Genvoya, onda nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu s hranom u uobičajeno vrijeme.

Ako povratite unutar 1 sata od uzimanja lijeka Genvoya, uzmite drugu tabletu s hranom.

Nemojte prestati uzimati lijek Genvoya

Nemojte prestati uzimati lijek Genvoya bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

Prestanak uzimanja lijeka Genvoya može ozbiljno utjecati na Vaš odgovor na buduće liječenje. Ako zbog bilo kojeg razloga prestanete uzimati lijek Genvoya, porazgovarajte s liječnikom prije nego što ponovno počnete uzimati tablete lijeka Genvoya.

Kad Vam se smanji zaliha lijeka Genvoya, nabavite još lijeka od liječnika ili ljekarnika. To je vrlo važno zato što količina virusa može početi rasti ako se čak i nakratko prestane uzimati lijek. Nakon toga može postati teže liječiti bolest.

Ako imate i HIV infekciju i hepatitis B, naročito je važno da se ne prestanete liječiti lijekom Genvoya, a da prije toga niste razgovarali s liječnikom. Možda ćete morati nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja napraviti krvne pretrage. U nekih se bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom jetre ne preporučuje prekid liječenja, jer to može dovesti do pogoršanja hepatitisa, što može biti opasno po život.

→ **Odmah obavijestite Vašeg liječnika** o novim ili neobičnim simptomima nakon što se prestanete liječiti, osobito o simptomima koje dovodite u vezu s infekcijom hepatitisom B.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće ozbiljne nuspojave: odmah obavijestite liječnika

- **Bilo koji znak upale ili infekcije.** U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću (SIDA) i oportunističkim infekcijama u povijesti bolesti (infekcije koje nastaju u osoba sa slabim imunološkim sustavom) mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale prethodnih infekcija ubrzo nakon početka liječenja protiv HIV-a. Smatra se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora, što tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma.
- **Autoimuni poremećaji**, kada imunološki sustav napada zdravo tkivo Vašeg organizma, mogu se također dogoditi nakon početka uzimanja lijekova za liječenje infekcije HIV-om. Autoimuni poremećaji mogu se pojaviti puno mjeseci kasnije nakon početka liječenja. Pazite na bilo koje simptome infekcije ili druge simptome poput:
 - slabost mišića
 - slabost koja počinje u šakama i stopalima i pomiče se nagore prema trupu tijela
 - osjećaj lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti

→ **Ako primijetite gore opisane nuspojave, odmah o tome obavijestite liječnika.**

Vrlo česte nuspojave

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- mučnina

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- abnormalni snovi
- glavobolja
- omaglica
- proljev
- povraćanje
- bol u trbuhu
- vjetrovi (*flatulencija*)
- osip
- umor

Manje česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- nizak broj crvenih krvnih stanica (*anemija*)
- suicidalne misli i pokušaj suicida (u bolesnika koji su prethodno bolovali od depresije ili neke druge psihijatrijske bolesti), depresija
- tegobe s probavom koje uzrokuju nelagodu nakon obroka (*dispepsija*)
- oticanje lica, usana, jezika ili grla (*angioedem*)
- svrbež (*pruritus*)
- koprivnjača (*urtikarija*)

→ Ako se neka od ovih nuspojava pogorša, obavijestite svog liječnika.

Druge nuspojave koje se mogu javiti tijekom liječenja HIV-a

Učestalost sljedećih nuspojava nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

- **Tegobe s kostima.** Neki bolesnici koji uzimaju kombinirane antiretrovirusne lijekove kao što je Genvoya mogu razviti bolest kostiju koja se zove *osteonekroza* (odumiranje koštanog tkiva prouzrokovano gubitkom prokrvljenosti kosti). Uzimanje ove vrste lijeka tijekom dugog razdoblja, uzimanje kortikosteroida, pijenje alkohola, jako oslabljen imunološki sustav i pretjerana tjelesna težina mogu biti neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su:
 - ukočenost zglobova,
 - tupi bolovi i probadanje u zglobovima (osobito u kuku, koljenu i ramenu),
 - poteškoće pri kretanju.

→ Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, obavijestite svog liječnika.

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Liječnik će provjeravati te promjene.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Genvoya

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Genvoya sadrži

Djelatne tvari su elvitegravir, kobicistat, emtricitabin i tenofoviralfenamid.

- Jedna filmom obložena tableta lijeka Genvoya od 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg sadrži 150 mg elvitegravira, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina i tenofoviralfenamidfumarata u količini koja odgovara 10 mg tenofoviralfenamida.
- Jedna filmom obložena tableta lijeka Genvoya od 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg sadrži 90 mg elvitegravira, 90 mg kobicistata, 120 mg emtricitabina i tenofoviralfenamidfumarata u količini koja odgovara 6 mg tenofoviralfenamida.

Drugi sastojci su

Jezgra tablete:

Laktoza (u obliku hidrata), mikrokristalična celuloza (E460), umrežena karmelozanatrij, hidroksipropilceluloza (E463), silicijev dioksid (E551), natrijev laurilsulfat, magnezijev stearat.

Film ovojnica:

Poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), poli(etilenglikol) (E1521), talk (E553b), željezov oksid, žuti (E172), boja *indigo carmine aluminium lake* (E132 – samo tableta od 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg), željezov oksid, crni (E172 – samo tableta od 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg).

Kako Genvoya izgleda i sadržaj pakiranja

Genvoya filmom obložene tablete od 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg su zelene tablete u obliku kapsula s utisnutom oznakom „GSI“ na jednoj strani i brojem „510“ na drugoj strani tablete.

Genvoya filmom obložene tablete od 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg su zelene tablete u obliku kapsula s utisnutom oznakom „GSI“ na jednoj strani i urezom na drugoj strani tablete.

Genvoya dolazi u bocama od 30 tableta (sa sredstvom za sušenje od silika gela koje se mora čuvati u boci radi zaštite tableta). Sredstvo za sušenje od silika gela nalazi se u posebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije koje sadrže 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta i kutije koje sadrže 90 (3 boce od 30) filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.