

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg elvitegraviro, 150 mg kobicistato, 200 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido fumarato, kas atitinka 10 mg tenofoviro alafenamido.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 58 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 90 mg elvitegraviro, 90 mg kobicistato, 120 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido fumarato, kas atitinka 6 mg tenofoviro alafenamido.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 35 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

Žalia, kapsulės formos plėvele dengta 19 mm x 8,5 mm dydžio tabletė, vienoje tabletės pusėje įspausta „GSI“, o kitoje tabletės pusėje – „510“.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg plėvele dengtos tabletės

Žalia, kapsulės formos, plėvele dengta 16 mm x 7 mm dydžio tabletė, vienoje tabletės pusėje įspausta „GSI“, o kitoje tabletės pusėje yra vagelė.

Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Genvoya skirtas žmogaus imunodeficito viruso-1 (ŽIV-1) infekcijai be jokių žinomų mutacijų, susijusių su atsparumu integrazės inhibitorių klasei, emtricitabinui arba tenofovirui, gydyti suaugusiems ir 2 metų bei vyresniems vaikams, sveriantiems mažiausiai 14 kg.

Žr. 4.2 ir 5.1 skyrius.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydant ŽIV infekciją.

Dozavimas

Suaugusieji ir vaikai, sveriantys mažiausiai 25 kg

Viena 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletė, vartojama vieną kartą per parą su maistu.

2 metų ir vyresni vaikai, sveriantys nuo 14 kg iki mažiau kaip 25 kg

Viena 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletė, vartojama vieną kartą per parą su maistu.

Jeigu pacientas praleido Genvoya dozę ir praėjo ne daugiau kaip 18 valandų nuo įprasto vartojimo laiko, praleistą Genvoya dozę jis turi suvartoti su maistu kiek galima greičiau ir vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką. Jeigu pacientas praleido Genvoya dozę ir praėjo daugiau kaip 18 valandų, praleistos dozės vartoti negalima; reikia tiesiog vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką.

Jeigu per 1 valandą nuo Genvoya vartojimo pacientas vėmė, jis turi suvartoti dar vieną tabletę.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams Genvoya dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Suaugusiesiems mažiausiai 35 kg), Genvoya, kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas (KrKl) yra ≥ 30 ml/min., dozės koreguoti nereikia. Genvoya vartojimą pacientams reikia nutraukti, jeigu gydymo metu apskaičiuotasis KrKl sumažėja iki mažiau nei 30 ml/min. (žr. 5.2 skyrių).

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems suaugusiems (apskaičiuotasis KrKl < 15 ml/min.), kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, Genvoya dozės koreguoti nereikia; tačiau, nors bendrai Genvoya turi būti vengiama, jis gali būti skiriamas tokiems pacientams, jei galima nauda viršija galimą riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Hemodializės dienomis Genvoya turi būti vartojamas baigus hemodializę.

Genvoya reikia vengti pacientams, kurių apskaičiuotasis KrKl ≥ 15 ml/min. ir < 30 ml/min. arba < 15 ml/min. ir kuriems neatliekama nuolatinė hemodializė, nes Genvoya saugumas šiose populiacijose neištirtas.

Duomenų, kuriais remiantis būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas jaunesniems kaip 12 metų vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, arba jaunesniems kaip 18 metų vaikams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, nėra.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės *Child-Pugh*) arba vidutinio sunkumo (B klasės *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, Genvoya dozės koreguoti nereikia. Genvoya vartojimas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės *Child-Pugh*), neištirtas, todėl šiems pacientams Genvoya vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Genvoya saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems nei 2 metų arba sveriantiems < 14 kg, dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Genvoya reikia vartoti per burną vieną kartą per parą, su maistu (žr. 5.2 skyrių). Dėl kartaus skonio rekomenduojama plėvele dengtos tabletės nekramtyti ir nesmulkinti. Pacientams, kurie negali nuryti

visos tabletės, tabletes galima padalyti per pusę ir abi puses išgerti vieną po kitos, taip iš karto suvartojant visą dozę.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių padidėjusi koncentracija plazmoje yra siejama su sunkiomis arba gyvybei pavojingomis nepageidaujamomis reakcijomis. Todėl Genvoya negalima vartoti kartu su toliau išvardytais vaistiniais preparatais, nors šis sąrašas negalutinis (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius):

- alfa 1 adrenoreceptorių antagonistai: alfuzozinas;
- antiaritminiai vaistiniai preparatai: amjodaronas, chinidinas;
- paprastosios skalsės dariniai: dihidroergotaminas, ergometrinas, ergotaminas;
- skrandžio ir žarnyno motoriką gerinantys vaistiniai preparatai: cisapridas;
- HMG Co-A reduktazės inhibitoriai: lovastatinas, simvastatinas;
- lipidų kiekį keičianti medžiaga: lomitapidas;
- neuroleptikai / vaistiniai preparatai nuo psichozės: pimozidas, lurazidonas;
- FDE-5 inhibitoriai: sildenafilis, skirtas plautinei arterinei hipertenzijai gydyti;
- raminamieji ar migdomieji vaistiniai preparatai: per burną vartojamas midazolamas, triazolamas.

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A induktoriai, nes gali sumažėti virusinis atsakas ir atsirasti atsparumas Genvoya. Todėl Genvoya negalima vartoti kartu su toliau išvardytais vaistiniais preparatais, nors šis sąrašas negalutinis (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius):

- vaistiniai preparatai nuo traukulių: karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas;
- antimikobakteriniai preparatai: rifampicinas;
- augaliniai preparatai: jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatai.

Vartojimas kartu su P-glikoproteino (P-gp) substratu dabigatrano eteksilatu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, infekuoti kartu ŽIV ir hepatito B ar C virusu

Lėtiniu hepatitu B ar C sergantiems pacientams, kurie gydomi antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, yra didesnė sunkių kepenų nepageidaujamų reakcijų, kurios gali būti mirtinos, pasireiškimo rizika.

Genvoya saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurie yra infekuoti ŽIV-1 kartu su hepatito C virusu (HCV), neištirti.

Tenofovirui alafenamidui būdingas aktyvumas veikiant hepatito B virusą (HBV). Nutraukus gydymą Genvoya pacientams, kurie yra infekuoti ŽIV kartu su HBV, gali pasireikšti sunkių hepatito paūmėjimo atvejų. Mažiausiai kelis mėnesius po gydymo Genvoya nutraukimo, ŽIV kartu su HBV infekuotus pacientus reikia atidžiai stebėti kliniškai ir pagal laboratorinių tyrimų rodiklius.

Kepenų liga

Genvoya saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra reikšmingų esminių kepenų funkcijos sutrikimų, neištirti.

Pacientams, kuriems jau yra kepenų funkcijos sutrikimų, tarp jų ir lėtinis aktyvus hepatitas, skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), dažniau pasitaiko kepenų funkcijos sutrikimų, todėl jie

turi būti stebimi pagal standartinę praktiką. Jeigu kepenų funkcija tokiems pacientams blogėja, reikia pagalvoti dėl laikino ar visiško gydymo nutraukimo.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų disfunkcija po kūdikio ekspozicijos prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir/ar po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimu, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metabolizmo (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlyvuosius neurologinius sutrikimus: padidėjusį raumenų tonusą, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių sutrikimų. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius sąlyginai patogeniškus ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Tarp jų gali būti citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Esant imuninei reaktyvacijai, taip pat nustatyti autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), tačiau nustatytas laikas iki ligos pradžios yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių po gydymo.

Oportunistinės infekcijos

Pacientams, vartojantiems Genvoya ar bet kokią kitą antiretrovirusinį preparatą, gali toliau vystytis oportunistinės infekcijos ar kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl tokių pacientų klinikinę būklę turi atidžiai stebėti gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, sergančius su ŽIV infekcija susijusiomis ligomis.

Osteonekrozė

Nepaisant to, kad osteonekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, didesnę kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems KARG. Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie patiria sąnarių gėlą ir skausmą, sąnarių sustingimą arba judesių pasunkėjimą.

Nefrotoksinis poveikis

Vaistinių preparatų pateikus į rinką, buvo pranešta apie inkstų funkcijos sutrikimo atvejus, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą ir proksimalinę inkstų tubulopatiją, kurie nustatyti vartojant tenofoviro alafenamido turinčius vaistinius preparatus. Galimos nefrotoksinio poveikio, atsirandančio dėl ilgalaikės mažų tenofoviro dozių ekspozicijos dozuojant tenofovirą alafenamidą, rizikos atmesti negalima (žr. 5.3 skyrių).

Rekomenduojama prieš gydymą Genvoya arba jį pradedant visiems pacientams įvertinti inkstų funkciją ir visiems pacientams ją stebėti gydymo metu pagal klinikinį poreikį. Tiems pacientams, kurių inkstų funkcija kliniškai reikšmingai susilpnėja arba išsivysto proksimalinės inkstų tubulopatijos požymių, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti Genvoya vartojimą.

Galutinės stadijos inkstų liga sergantys pacientai, kuriems atliekama nuolatinė hemodializė

Galutinės stadijos inkstų liga sergantiems suaugusiems (apskaičiuotasis $KrCl$ < 15 ml/min.), kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, bendrai Genvoya turi būti vengiama, tačiau jis gali būti skiriamas tokiems pacientams, jei galima nauda viršija galimą riziką (žr. 4.2 skyrių). Tyrime, kuriame Genvoya buvo skiriamas ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (apskaičiuotasis $KrCl$ < 15 ml/min.), kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, veiksmingumas buvo išlaikytas 48 savaites, tačiau emtricitabino ekspozicija buvo gerokai didesnė nei pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali. Nors nebuvo nustatyta jokių naujų saugumo problemų, padidėjusios emtricitabino ekspozicijos reikšmė lieka neaiški (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Kai kurių vaistinių preparatų negalima vartoti kartu su Genvoya (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Genvoya negalima vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Genvoya negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, tenofoviro dizoproksilio, lamivudino arba adefoviro dipivoksilio, vartojamų gydyti nuo HBV infekcijos (žr. 4.5 skyrių).

Reikalavimai dėl kontracepcijos

Vaisingos moterys turi vartoti arba hormoninį kontraceptiką, kurio sudėtyje būtų mažiausiai 30 μ g etinilestradiolio ir kurio sudėtyje būtų progestogeno drospirenono arba norgestimato, arba naudoti kitą patikimą kontracepcijos metodą (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Reikia vengti vartoti Genvoya kartu su geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra kitų progestogenų (žr. 4.5 skyrių). Tikimasi, kad drospirenono koncentracija plazmoje vartojant kartu su Genvoya padidės, ir dėl galimos hiperkalemijos rekomenduojamas klinikinis būklės stebėjimas (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Gydant kobicistatu ir elvitegraviru antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais, nustatyta mažesnė elvitegraviro ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Kobicistato koncentracija mažėja ir gali neužtikrinti pakankamo sustiprinimo. Reikšmingas elvitegraviro ekspozicijos sumažėjimas gali lemti virusologinę nesėkmę ir padidinti ŽIV infekcijos perdavimo iš motinos vaikui riziką. Todėl gydymo Genvoya negalima pradėti nėštumo metu, o gydymo Genvoya metu pastojusioms moterims turi būti paskirtas alternatyvus gydymo režimas (žr. 4.6 skyrių).

Vaikų populiacija

Pacientams nuo 3 iki < 12 metų, 48 savaites vartojusiems Genvoya tyrime GS-US-292-0106 (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius), buvo nustatytas stuburo bei viso kūno, išskyrus galvą (angl. *total-body-less-head*, TBLH), kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimas (≥ 4 %). Ilgalaikė KMT pokyčių įtaka

augantiems kaulams, įskaitant kaulų lūžių riziką, yra neaiški. Sprendžiant dėl tinkamo stebėjimo gydymo metu, rekomenduojama taikyti daugiadisciplininį požiūrį.

Pagalbinės medžiagos

Genvoya sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Genvoya negalima vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. Todėl informacijos apie vaisto sąveiką su kitais antiretrovirusiniais preparatais (įskaitant PI ir nenukležidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NNATI)) nepateikta (žr. 4.4 skyrių). Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Genvoya negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, tenofoviro dizoproksilio lamivudino arba adefoviro dipivoksilio, vartojamų HBV infekcijai gydyti.

Elvitegraviras

Elvitegravirą daugiausiai metabolizuoja CYP3A, vaistiniai preparatai, kurie aktyvina arba slopina CYP3A, gali veikti elvitegraviro ekspoziciją. Vartojant Genvoya kartu su vaistiniais preparatais, kurie aktyvina CYP3A, gali sumažėti elvitegraviro koncentracija plazmoje ir susilpnėti Genvoya gydymasis poveikis (žr. „Kartu vartoti negalima“ ir 4.3 skyrių). Elvitegraviras gali gebėti aktyvinti CYP2C9 ir (arba) indukuojamus uridindifosfatgliukuroniltransferazės (UGT) fermentus; todėl jis gali sumažinti šių fermentų substratų koncentraciją plazmoje.

Kobicistatas

Kobicistatas yra stiprus veikimo mechanizmu paremtas CYP3A inhibitorius ir taip pat yra CYP3A substratas. Kobicistatas taip pat yra silpnas CYP2D6 inhibitorius, jį mažiau metabolizuoja CYP2D6. Vaistiniai preparatai, kurie slopina CYP3A, gali mažinti kobicistato klirensą, todėl gali padidėti kobicistato koncentracija plazmoje. Vaistiniai preparatai, kurių aktyvus (-ūs) metabolitas (-ai) suformuojamas (-i) veikiant CYP3A, gali sumažinti šio (-ių) aktyvaus (-ių) metabolito (-ų) koncentraciją plazmoje.

Vaistiniai preparatai, kurie labai priklauso nuo CYP3A metabolizmo ir kuriems būdingas pirmojo prasiskverbimo pro kepenis metabolizmas, yra jautriausi pastebimam ekspozicijos padidėjimui, kai vartojama kartu su kobicistatu (žr. „Vartoti kartu negalima“ ir 4.3 skyrių).

Kobicistatas yra šių nešiklių inhibitorius: P-gp, krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), organinius anijonus transportuojančio polipeptido (angl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1 ir OATP1B3. Vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra P-gp, BCRP, OATP1B1 ir OATP1B3 substratai, gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje.

Emtricitabinas

In vitro ir klinikiniai farmakokinetinės vaistų sąveikos tyrimai parodė, kad CYP sąlygojamos emtricitabino sąveikos su kitais vaistiniais preparatais galimybė yra maža. Emtricitabino vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie šalinami aktyviai sekretuojant inkstų kanalėliuose, gali padidinti emtricitabino ir (arba) kartu vartojamo vaistinio preparato koncentraciją. Vaistiniai preparatai, kurie silpnina inkstų funkciją, gali padidinti emtricitabino koncentraciją.

Tenofovirus alafenamidas

Tenofovirą alafenamidą perneša P-gp ir BCRP. Vaistiniai preparatai, kurie labai veikia P-gp ir BCRP aktyvumą, gali sukelti tenofoviro alafenamido absorbcijos pokyčius. Tačiau vartojant kartu su Genvoya sudėtyje esančiu kobicistatu, pasiekiamas beveik maksimalus kobicistato vykdomas P-gp slopinimas, dėl to padidėja tenofoviro alafenamido prieinamumas ir ekspozicija būna panaši į atskirai vartojamo 25 mg tenofoviro alafenamido. Vartojant kartu su kitu P-gp ir (arba) BCRP inhibitoriumi (pvz., ketokonazolu), tenofoviro alafenamido ekspozicija po Genvoya vartojimo toliau didėti neturėtų. Remiantis *in vitro* tyrimo duomenimis, nėra tikėtina, kad kartu vartojant tenofovirą alafenamidą ir ksantinoksidazės inhibitorių (pvz., febeksostatą) padidės sisteminė tenofoviro ekspozicija *in vivo*. *In vitro* ir klinikiniai farmakokinetinės vaistų sąveikos tyrimai parodė, kad CYP sąlygojamos tenofoviro alafenamido sąveikos su kitais vaistiniais preparatais galimybė yra maža. Tenofovirus alafenamidas nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 arba CYP2D6 inhibitorius. Tenofovirus alafenamidas nėra CYP3A inhibitorius arba induktorius *in vivo*. Tenofovirus alafenamidas yra OATP substratas *in vitro*. Tarp OATP ir BCRP inhibitorių yra ciklosporinas.

Kartu vartoti negalima

Vartojant Genvoya kartu su kai kuriais vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausiai metabolizuoja CYP3A, gali padidėti šių preparatų koncentracijos plazmoje, kurios gali sukelti sunkias arba gyvybei pavojingas nepageidaujamas reakcijas, tokias, kaip periferinių kraujagyslių spazmas ar išemija (pvz., dihidroergotaminas, ergotaminas, ergometrinas), miopatija, įskaitant rabdomiolizę (pvz., simvastatinas, lovastatinas), arba pailginti ar sustiprinti sedaciją ar kvėpavimo slopinimą (pvz., per burną vartojamas midazolamas ar triazolamas). Genvoya negalima vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausiai metabolizuoja CYP3A, pvz., amjodaronu, lomitapidu, chinidinu, cisapridu, pimozidu, lurazidonu, alfuzozinu ir sildenafiliu, skirtu plautinei arterinei hipertenzijai gydyti (žr. 4.3 skyrių).

Vartojant Genvoya kartu su kai kuriais vaistiniais preparatais, kurie aktyvina CYP3A, pvz., jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatu, rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu ir fenitoinu, gali reikšmingai sumažėti kobicistato ir elvitegraviro koncentracijos plazmoje ir dėl to nelikti gydomojo poveikio bei išsivystyti atsparumas (žr. 4.3 skyrių).

Kitos sąveikos

Kobicistatas ir tenofovirus alafenamidas nėra žmogaus UGT1A1 inhibitoriai *in vitro*. Nėra žinoma, ar kobicistatas, emtricitabinas ar tenofovirus alafenamidas yra kitų UGT fermentų inhibitoriai.

Sąveikos tarp Genvoya komponentų ir galimų kartu vartoti vaistinių preparatų yra toliau pateiktoje 1 lentelėje (joje naudojamos santrumpos: padidėjimas - „↑“, sumažėjimas - „↓“, jei pokyčio nebuvo - „↔“). Aprašyta sąveika, paremta tyrimais, atliktais su Genvoya arba Genvoya komponentais (elvitegraviru, kobicistatu, emtricitabinu ir tenofoviru alafenamidu), vartojant juos kaip atskirus preparatus ir (arba) vartojant juos kartu, arba galima vaistų sąveika, kuri gali pasireikšti vartojant Genvoya.

1 lentelė: Individualių Genvoya komponentų sąveikos su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Genvoya
ANTIINFEKGINIAI		
Priešgrybeliniai preparatai		
Ketokonazolas (200 mg du kartus per parą)/elvitegraviras (150 mg kartą per parą) ²	Elvitegraviras: AUC: ↑ 48 % C _{min} : ↑ 67 % C _{max} : ↔ Vartojant kartu su Genvoya, gali padidėti ketokonazolo ir (arba) kobicistato koncentracija.	Vartojant kartu su Genvoya, didžiausia ketokonazolo paros dozė neturi viršyti 200 mg per parą. Vartoti kartu reikia atsargiai, rekomenduojama kliniškai stebėti.
Itrakonazolas ³ Vorikonazolas ³ Pozakonazolas ³ Flukonazolas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti itrakonazolo, flukonazolo ir pozakonazolo koncentracija. Vartojant kartu su Genvoya, gali padidėti arba sumažėti vorikonazolo koncentracija.	Vartojant kartu su Genvoya, reikia kliniškai stebėti. Vartojant kartu su Genvoya, didžiausia itrakonazolo paros dozė neturi viršyti 200 mg per parą. Vorikonazolo vartojimui kartu su Genvoya pagrįsti reikia įvertinti naudos ir rizikos santykį.
Antimikobakteriniai preparatai		
Rifabutinas (150 mg kas antrą parą)/elvitegraviras (150 mg kartą per parą)/kobicistatas (150 mg kartą per parą)	Kartu vartojant stiprų CYP3A induktorių rifabutina, gali reikšmingai sumažėti kobicistato ir elvitegraviro koncentracijos plazmoje ir dėl to išnykti gydymasis poveikis bei išsivystyti atsparumas. Rifabutinas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-dezacetil-rifabutinas AUC: ↑ 525 % C _{min} : ↑ 394 % C _{max} : ↑ 384 % Elvitegraviras: AUC: ↓ 21 % C _{min} : ↓ 67 % C _{max} : ↔ Kobicistatas: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔	Kartu vartoti Genvoya ir rifabutina nerekomenduojama. Jei reikia kartu vartoti šiuos vaistinius preparatus, rekomenduojama rifabutino dozė yra 150 mg 3 kartus per savaitę nustatytais dienomis (pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį). Dėl tikėtino rifabutino poveikio padidėjimo reikia atidžiau stebėti, ar nepasireiškia su dezacetil-rifabutinu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant neutropeniją ir uveitą. Tolesnis rifabutino dozės mažinimas neištirtas. Reikia turėti galvoje, kad vartojant 150 mg du kartus per savaitę dozę rifabutino ekspozicija gali nebūti optimali, tokiu būdu gali išsivystyti atsparumas rifamicinui ir gydymas gali būti nesėkmingas.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Genvoya
Vaistiniai preparatai prieš hepatito C virusą		
Ledipasviras (90 mg kartą per parą)/sofosbuviras (400 mg kartą per parą)/elvitegraviras (150 mg kartą per parą)/kobicistatas (150 mg kartą per parą)/emtricitabinas (200 mg kartą per parą)/tenofoviras alafenamidas (10 mg kartą per parą)⁵	Ledipasviras: AUC: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 93 % C_{max}: ↑ 65 % Sofosbuviras: AUC: ↑ 47 % C_{min}: duomenys nebūtini C_{max}: ↑ 28 % Sofosbuviro metabolitas GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuviro metabolitas GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 66 % C_{max}: ↔ Elvitegraviras: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔ Kobicistatas: AUC: ↑ 53 % C_{min}: ↑ 225 % C_{max}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↔ C_{min}: duomenys nebūtini C_{max}: ↔	Vartojant kartu, ledipasviro/sofosbuviro ir Genvoya dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Genvoya
Sofosbuviras (400 mg kartą per parą)/ velpatasviras (100 mg kartą per parą)/ elvitegraviras (150 mg kartą per parą)/ kobicistatas (150 mg kartą per parą)/ emtricitabinas (200 mg kartą per parą)/ tenofoviras alafenamidas (10 mg kartą per parą) ⁵	Sofosbuviras: AUC: ↑ 37 % C_{min}: duomenys nebūtini C_{max}: ↔ Sofosbuviro metabolitas GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 58 % C_{max}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↑ 50 % C_{min}: ↑ 60 % C_{max}: ↑ 30 % Elvitegraviras: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Kobicistatas: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 103 % C_{max}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↔ C_{min}: duomenys nebūtini C_{max}: ↓ 20 %	Vartojant kartu, sofosbuviro/velpatasviro ir Genvoya dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Genvoya
Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg kartą per parą)⁷/ elvitegraviras (150 mg kartą per parą) / kobicistatas (150 mg kartą per parą) / emtricitabinas (200 mg kartą per parą) / tenofoviras alafenamidas (10 mg kartą per parą)⁵	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{min}: duomenys nebūtini C_{max}: ↑ 27 % Sofosbuviro metabolitas GS-331007: AUC: ↑ 43 % C_{min}: duomenys nebūtini C_{max}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔ Voksilapreviras: AUC: ↑ 171 % C_{min}: ↑ 350 % C_{max}: ↑ 92 % Elvitegraviras: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 32 % C_{max}: ↔ Kobicistatas: AUC: ↑ 50 % C_{min}: ↑ 250 % C_{max}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↔ C_{min}: duomenys nebūtini C_{max}: ↓ 21 %	Vartojant kartu, sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro ir Genvoya dozės koreguoti nereikia.
Makrolidų grupės antibiotikai Klaritromicinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Kartu vartojant Genvoya, gali pakisti klaritromicino ir (arba) kobicistato koncentracija.	Klaritromicino dozavimas turi būti paremtas paciento KrKl, atsižvelgiant į kobicistato poveikį KrKl ir kreatinino kiekį serume (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kurių KrKl yra lygus 60 ml/min. arba didesnis: klaritromicino dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kurių KrKl yra nuo 30 ml/min. iki 60 ml/min.: klaritromicino dozę reikia sumažinti 50 %.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Genvoya
Telitromicinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Kartu vartojant Genvoya, gali pakisti telitromicino ir (arba) kobicistato koncentracija.	Kartu vartojant Genvoya, rekomenduojama kliniškai stebėti.
VAISTINIAI PREPARATAI NUO TRAUKULIŲ		
Karbamazepinas (200 mg du kartus per parą)/elvitegraviras (150 mg kartą per parą)/kobicistatas (150 mg kartą per parą)	Kartu vartojant stiprų CYP3A induktorių karbamazepiną, gali reikšmingai sumažėti kobicistato koncentracija plazmoje. Elvitegraviras: AUC: ↓ 69 % C_{min}: ↓ 97 % C_{max}: ↓ 45 % Kobicistatas: AUC: ↓ 84 % C_{min}: ↓ 90 % C_{max}: ↓ 72 % Karbamazepinas: AUC: ↑ 43 % C_{min}: ↑ 51 % C_{max}: ↑ 40 % Karbamazepinas-10,11 epoksidai: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 27 %	Karbamazepinas mažina elvitegraviro ir kobicistato koncentraciją plazmoje, dėl to gali sumažėti gydomasis poveikis ir išsivystyti atsparumas. Kartu vartoti Genvoya su karbamazepinu negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Genvoya
GLIUKOKORTIKOIDAI		
Kortikosteroidai		
Kortikosteroidai, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A (įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną).	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Vartojant šių vaistinių preparatų kartu su Genvoya, gali padidėti jų koncentracijos kraujo plazmoje ir dėl to gali sumažėti kortizolio koncentracijos kraujo serume.	Kartu vartojant Genvoya ir kortikosteroidų, kuriuos metabolizuoja CYP3A (pvz flutikazono propionato arba kitų įkvepiamųjų ar į nosį vartojamų kortikosteroidų) gali padidėti sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių žievės veiklos slopinimą, rizika. Vartoti kartu su CYP3A metabolizuojamais kortikosteroidais nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai galima nauda pacientui viršija keliamą riziką – tokiu atveju turi būti stebima, ar pacientams nepasireikš sisteminis kortikosteroidų poveikis. Turi būti apsvarstyta alternatyvų kortikosteroidų, kurių metabolizmas mažiau priklauso nuo CYP3A, pvz., į nosį ar įkvepiant vartojamo beklometazono, skyrimas, ypač ilgalaikiam vartojimui. Dėl kartu vartojamų ant odos vartojamų kortikosteroidų, kurie yra jautrūs CYP3A slopinimui, žr. kortikosteroido skyrimo informacijoje sąlygas arba vartojimus, kurie padidina sisteminę absorbciją.
VAISTINIAI PREPARATAI arba GERIAMIEJI PAPILDAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA DAUGIAVALENČIŲ KATIJONŲ (pvz., Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Antacidinių vaistinių preparatų suspensija, kurios sudėtyje yra magnio/aliuminio (20 ml vienkartinė dozė)/elvitegraviras (50 mg vienkartinė dozė)/ritonaviras (100 mg vienkartinė dozė)	Elvitegraviras (antacidinių vaistinių preparatų suspensija po ± 2 valandų): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegraviras (vartojamas kartu): AUC: ↓ 45 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 47 % Vartojant antacidinių vaistinių preparatų, elvitegraviro koncentracija plazmoje yra mažesnė dėl vietinio kompleksų susidarymo virškinimo trakte, o ne dėl pakitusio skrandžio pH.	Rekomenduojama Genvoya ir antacidinius vaistinius preparatus, vaistinius preparatus arba geriamuosius papildus, kurių sudėtyje yra daugiavalenčių katijonų, vartoti su mažiausiai 4 valandų pertrauka. Informacijos apie kitus skrandžio sulčių rūgštingumą mažinančius preparatus (pvz., H₂-receptorių antagonistus ir protonų siurblio inhibitorius) pateikta poskyryje „Tyrimai, atlikti su kitais vaistiniais preparatais“.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C_{max}, C_{min}¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Genvoya
Kalcio arba geležies papildai (įskaitant multivitaminus) Kiti antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra katijonų Vidurių laisvinamieji vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra katijonų Sukralfatas Buferiniai vaistiniai preparatai	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Tikėtina, kad vartojant antacidinių vaistinių preparatų, vaistinių preparatų ar geriamųjų papildų, kurių sudėtyje yra daugiavalenčių katijonų, elvitegraviro koncentracija plazmoje bus mažesnė dėl vietinio kompleksų susidarymo virškinimo trakte, o ne dėl pakitusio skrandžio pH.	
GERIAMIEJI PREPARATAI NUO CUKRINIO DIABETO		
Metforminas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Kobicistatas grįžtamai slopina MATE1 ir vartojant kartu su Genvoya gali padidėti metformino koncentracija.	Rekomenduojama atidžiai stebėti Genvoya vartojančius pacientus ir koreguoti metformino dozę.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI		
Metadonas (80-120 mg)/elvitegraviras (150 mg kartą per parą)/kobicistatas (150 mg kartą per parą)	Metadonas AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Kobicistatas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegraviras: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Metadono dozės koreguoti nereikia.
Buprenorfinas/naloksonas (nuo 16/4 iki 24/6 mg)/elvitegraviras (150 mg kartą per parą)/kobicistatas (150 mg kartą per parą)	Buprenorfinas AUC: ↑ 35 % C _{min} : ↑ 66 % C _{max} : ↔ Naloksonas: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 % Kobicistatas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegraviras: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Buprenorfino/naloksono dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Genvoya
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
Drospirenonas/etinilestradiolis (3 mg /0,02 mg vienkartinė dozė)/kobicistatas (150 mg kartą per parą)	Sąveikos tyrimų su Genvoya neatlikta. <i>Tikimasi</i> Drospirenonas: AUC: ↑	Vartojant kartu su kobicistato turinčiais preparatais, gali padidėti drospirenono koncentracija plazmoje. Dėl galimos hiperkalemijos rekomenduojamas klinikinis būklės stebėjimas.
Norgestimatas (0,180/0,215/0,250 mg kartą per parą)/etinilestradiolis (0,025 mg kartą per parą)/emtricitabinas/tenofoviras alafenamidas (200/25 mg kartą per parą) ⁶	Norelgestrominas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrelis: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiolis: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Kartu vartoti Genvoya ir bet kokį hormoninį kontraceptiką reikia atsargiai. Hormoninio kontraceptiko sudėtyje turi būti mažiausiai 30 µg etinilestradiolio ir progestogeno drospirenono arba norgestimato, arba pacientai turi naudoti kitą patikimą kontracepcijos metodą (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius). Žymaus progestogenų ekspozicijos padidėjimo ilgalaikis poveikis nežinomas.
Norgestimatas (0,180/0,215 mg kartą per parą)/etinilestradiolis (0,025 mg kartą per parą)/elvitegraviras (150 mg kartą per parą)/kobicistatas (150 mg kartą per parą) ⁴	Norgestimatas: AUC: ↑ 126 % C _{min} : ↑ 167 % C _{max} : ↑ 108 % Etinilestradiolis: AUC: ↓ 25 % C _{min} : ↓ 44 % C _{max} : ↔ Elvitegraviras: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Digoksinas (0,5 mg vienkartinė dozė)/kobicistatas (150 mg kartotinės dozės)	Digoksinas: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41 %	Vartojant digoksiną kartu su Genvoya, rekomenduojama stebėti digoksino koncentraciją.
Dizopiramidas Flekainidas Sisteminio būdu vartojamas lidokainas Meksiletinas Propafenonas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti šių antiaritminių vaistinių preparatų koncentracija.	Vartoti su Genvoya reikia atsargiai, rekomenduojama kliniškai stebėti.
ANTIHIPERTENZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Metoprololis Timololis	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti beta adrenoblokatorių koncentracija.	Vartojant šių vaistinių preparatų kartu su Genvoya, rekomenduojama kliniškai stebėti ir gali reikėti mažinti antihipertenzinių vaistinių preparatų dozę.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C_{max}, C_{min}¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Genvoya
Amlodipinas Diltiazemas Felodipinas Nikardipinas Nifedipinas Verapamilis	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti kalcio kanalų blokatorių koncentracija.	Vartojant šių vaistinių preparatų kartu su Genvoya, rekomenduojama kliniškai stebėti gydomąjį poveikį ir nepageidaujamas reakcijas.
ENDOTELINO RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Bozentanas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Vartojant kartu su Genvoya, gali sumažėti elvitegraviro ir (arba) kobicistato ekspozicija ir išnykti gydomasis poveikis bei išsivystyti atsparumas.	Gali reikėti skirti kitų endotelino receptorių antagonistų.
ANTIKOAGULIAITAI		
Dabigatranas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Vartojant kartu su Genvoya, gali padidėti dabigatrano koncentracija plazmoje ir galimas panašus poveikis, kaip vartojant kartu su kitais stipriais P-gp inhibitoriais.	Genvoya vartoti kartu su dabigatranu negalima.
Apiksabanas Rivaroksabanas Edoksabanas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Vartojant kartu su Genvoya, gali padidėti TGAK koncentracija plazmoje, todėl gali padidėti kraujavimo rizika.	Kartu vartoti apiksabaną, rivaroksabaną arba edoksabaną ir Genvoya nerekomenduojama.
Varfarinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Vartojant kartu su Genvoya, gali pakisti varfarino koncentracija.	Vartojant kartu su Genvoya, rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS). Nutraukus gydymą Genvoya, TNS reikia toliau stebėti kelias savaites.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Genvoya
ANTITROMBOCITINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Klopidogrelis	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Tikėtina, kad klopidogrelį vartojant kartu su kobicistatu sumažėja klopidogrelio aktyvaus metabolito koncentracija plazmoje ir dėl to gali susilpnėti antitrombocitinis klopidogrelio poveikis.	Kartu vartoti Genvoya ir klopidogrelį nerekomenduojama.
Prazugrelis	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Nėra tikėtina, kad Genvoya turėtų kliniškai reikšmingą poveikį prazugrelio aktyvaus metabolito koncentracijai plazmoje.	Prasugrelis dozės koreguoti nereikia.
INHALIACINIS BETA AGONISTAS		
Salmeterolis	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Vartojant kartu su Genvoya, gali padidėti salmeterolio koncentracijos plazmoje, kurios gali sukelti sunkias ir gyvybei pavojingas nepageidaujamas reakcijas.	Kartu vartoti salmeterolį ir Genvoya nerekomenduojama.
HMG CO-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Rozuvastatinas (10 mg vienkartinė dozė)/elvitegraviras (150 mg kartą per parą)/kobicistatas (150 mg kartą per parą)	Elvitegraviras: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rozuvastatinas: AUC: ↑ 38 % C _{min} : duomenys nebūtinai C _{max} : ↑ 89 %	Vartojant kartu su elvitegraviru ir kobicistatu, laikinai padidėja rozuvastatino koncentracija. Vartojant rozuvastatiną kartu su Genvoya, dozės koreguoti nereikia.
Atorvastatinas (10 mg vienkartinė dozė)/elvitegraviras (150 mg kartą per parą)/kobicistatas (150 mg kartą per parą)/emtricitabinas (200 mg kartą per parą)/tenofoviras alafenamidas (10 mg kartą per parą)	Atorvastatinas: AUC: ↑ 160 % C _{min} : NA C _{max} : ↑ 132 % Elvitegraviras: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Vartojant kartu su elvitegraviru ir kobicistatu, padidėja atorvastatino koncentracija. Kai vartojama kartu su Genvoya, pradėkite nuo mažiausios įmanomos atorvastatino dozės ir atidžiai stebėkite.
Pitavastatinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Vartojant kartu su elvitegraviru ir kobicistatu, gali padidėti pitavastatino koncentracija.	Vartoti Genvoya kartu su pitavastatinu reikia atsargiai.
Pravastatinas Fluvastatinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Vartojant kartu su elvitegraviru ir kobicistatu, gali laikinai padidėti šių HMG Co-A reduktazės inhibitorių koncentracijos.	Vartojant kartu su Genvoya, dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Genvoya
Lovastatinas Simvastatinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu.	Genvoya vartoti kartu su lovastatinu ir simvastatinu negalima (žr. 4.3 skyrių).
LIPIDŲ KIEKĮ KEIČIANČIOS MEDŽIAGOS		
Lomitapidas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Lomitapido metabolizmas smarkiai priklauso nuo CYP3A, ir vartojant kartu su Genvoya lomitapido koncentracija gali padidėti, taip pat gali reikšmingai padidėti transaminazių aktyvumas.	Vartoti kartu su lomitapidu negalima (žr. 4.3 skyrių).
5 TIPO FOSFODIESTERAZĖS (FDE-5) INHIBITORIAI		
Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. FDE-5 inhibitorius daugiausiai metabolizuoja CYP3A. Vartojant kartu su Genvoya, gali padidėti sildenafilio ir tadalafilio koncentracijos plazmoje ir dėl to pasireikšti su FDE-5 inhibitoriais susijusios nepageidaujamos reakcijos.	Kartu vartoti Genvoya ir sildenafilio plautinei arterinei hipertenzijai gydyti negalima. Kartu vartojant Genvoya ir tadalafilį plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, reikia imtis atsargumo priemonių, pavyzdžiui, gali reikėti sumažinti dozę. Gydant erekcijos disfunkciją, kartu su Genvoya rekomenduojama vartoti vieną ne didesnę kaip 25 mg sildenafilio dozę per 48 valandas, ne didesnę kaip 2,5 mg vardenafilio dozę per 72 valandas arba ne didesnę kaip 10 mg tadalafilio dozę per 72 valandas.
ANTIDEPRESANTAI		
Sertralinas (50 mg vienkartinė dozė)/elvitegraviras (150 mg kartą per parą)/kobicistatas (150 mg kartą per parą)/emtricitabinas (200 mg kartą per parą)/tenofoviras alafenamidas (10 mg kartą per parą) ⁵	Elvitegraviras: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviras alafenamidas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sertralinas: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Vartojant kartu su Genvoya, sertralino koncentracija nepakinta. Vartojant kartu, dozės koreguoti nereikia.
Tricikliai antidepresantai (TCA) Trazodonas Selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (angl. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i> , SSRI) Escitalopramas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti antidepresantų koncentracijos.	Rekomenduojama atidžiai titruoti antidepresantų dozę ir stebėti atsaką į antidepresantus.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms. AUC, C _{max} , C _{min} ¹ vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su Genvoya
IMUNOSUPPRESANTAI		
Ciklosporinas Sirolimuzas Takrolimuzas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Vartojant kartu su kobicistatu, gali padidėti šių imunosupresinių preparatų koncentracijos.	Vartojant kartu su Genvoya, rekomenduojama stebėti gydymąjį poveikį.
RAMINAMIEJI / MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
Buspironas Klorazepatas Diazepamas Estazolamas Flurazepamas Lorazepamas Triazolamas Zolpidemas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Triazolamą daugiausiai metabolizuoja CYP3A. Vartojant kartu su Genvoya, gali padidėti šio vaistinio preparato koncentracijos plazmoje, kurios gali sukelti sunkias arba gyvybei pavojingas nepageidaujamas reakcijas. Vartojant kartu su Genvoya, gali padidėti kitų benzodiazepinų, įskaitant diazepamą, koncentracijos. Remiantis ne CYP sąlygojamais lorazepamo eliminacijos būdais, vartojant kartu su Genvoya, poveikis koncentracijai plazmoje nėra tikėtinas.	Kartu vartoti Genvoya ir triazolamo negalima (žr. 4.3 skyrių). Vartojant kartu su kitais raminamaisiais/ migdomaisiais vaistiniais preparatais, gali reikėti mažinti dozę ir rekomenduojama stebėti koncentraciją.
Per burną vartojamas midazolamas (2,5 mg vienkartinė dozė)/ tenofoviras alafenamidas (25 mg kartą per parą) Į veną vartojamas midazolamas (1 mg vienkartinė dozė)/tenofoviras alafenamidas (25 mg kartą per parą)	Midazolamas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Midazolamą daugiausiai metabolizuoja CYP3A. Kadangi yra kobicistato, vartojant kartu su Genvoya, gali padidėti šio vaistinio preparato koncentracijos plazmoje, kurios gali sukelti sunkias arba gyvybei pavojingas nepageidaujamas reakcijas.	Kartu vartoti Genvoya ir per burną vartojamo midazolamo negalima (žr. 4.3 skyrių).
VAISTINIAI PREPARATAI NUO PODAGROS		
Kolchicinas	Sąveikos tyrimų neatlikta nė su vienu Genvoya komponentu. Vartojant kartu su Genvoya, gali padidėti šio vaistinio preparato koncentracijos plazmoje.	Gali reikėti mažinti kolchicino dozę. Genvoya negalima vartoti kartu su kolchicinu pacientams, kuriems nustatytas inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas.

NA = netaikoma

TGAK = tiesioginis geriamasis antikoaguliantas

1 Kai yra vaistų sąveikos tyrimų duomenų.

2 Šie tyrimai buvo atlikti su ritonaviru sustiprintu elvitegraviru.

3 Tai yra vienos klasės vaistiniai preparatai, kurių panašią sąveiką galima numatyti.

4 Šis tyrimas atliktas su elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofoviro dizoproksilio fumaratu.

5 Šis tyrimas atliktas su Genvoya.

6 Šis tyrimas atliktas su emtricitabinu/tenofoviru alafenamidu.

7 Šis tyrimas buvo atliktas skiriant papildomai 100 mg voksilapreviro, kad būtų pasiekta tokia voksilapreviro ekspozicija, kokios tikimasi HCV infekuotiems pacientams.

Tyrimai, atlikti su kitais vaistiniais preparatais

Remiantis su Genvoya arba su Genvoya komponentais atliktais vaistų sąveikos tyrimais, nebuvo stebėtos arba tikėtinos jokios kliniškai reikšmingos vaistų sąveikos tarp Genvoya komponentų ir šių vaistinių preparatų: entekaviro, famcikloviro, ribavirino, famotidino ir omeprazolo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vartojant Genvoya, kartu reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Nėštumas

Tinkamų ir gerai kontroliuojamų Genvoya ar jo komponentų vartojimo nėštumo metu tyrimų neatlikta. Duomenų apie Genvoya vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Tačiau didelis kiekis duomenų apie vartojimą nėštumo metu (duomenų yra daugiau kaip apie 1000 poveikio baigčių) nerodo su emtricitabinu susijusio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo atskirai duodamų elvitegraviro, kobicistato ar emtricitabino toksinio poveikio vaisingumo rodikliams, nėštumo eigai, vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar atsivestų jauniklių vystymuisi neparodė. Su gyvūnais atlikti tenofoviro alafenamido tyrimai kenksmingo tenofoviro alafenamido toksinio poveikio vaisingumui, vaikingumui ar vaisiaus vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Gydant kobicistatu ir elvitegraviru antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais, nustatyta mažesnė elvitegraviro ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Kobicistato koncentracija mažėja ir gali neužtikrinti pakankamo sustiprinimo. Reikšmingas elvitegraviro ekspozicijos sumažėjimas gali lemti virusologinę nesėkmę ir padidinti ŽIV infekcijos perdavimo iš motinos vaikui riziką. Todėl gydymo Genvoya negalima pradėti nėštumo metu, o gydymo Genvoya metu pastojusioms moterims turi būti paskirtas alternatyvus gydymo režimas (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar elvitegraviras, kobicistatas ar tenofovirus alafenamidas išsiskiria į motinos pieną. Emtricitabinas išsiskiria į gydomų moterų pieną. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad elvitegraviras, kobicistatas ir tenofovirus išsiskiria į pieną.

Nėra pakankamai duomenų apie elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino ir tenofoviro poveikį naujagimiams/kūdikiams. Todėl Genvoya neturi būti vartojamas žindymo metu.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą vartojant Genvoya žmonėms nėra. Tyrimais su gyvūnais jokio elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino ir tenofoviro alafenamido poveikio poravimuisi ar vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Genvoya gali daryti nedidelę įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientai turi būti informuoti, kad gydant Genvoya pranešta apie svaigulį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamų reakcijų įvertinimas paremtas saugumo duomenimis, gautais atlikus visus II ir III fazės Genvoya tyrimus ir iš poregistracinio laikotarpio patirties. Dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos klinikiniuose tyrimuose per 144 savaites buvo pykinimas (11 %), viduriavimas (7 %) ir galvos skausmas (6 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos 2 lentelėje išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažnas:	anemija ¹
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažnas:	nenormalūs sapnai
Nedažnas:	mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti (pacientams, kurie yra sirgę depresija arba psichikos liga), depresija ²
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas:	galvos skausmas, svaigulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažnas	pykinimas
Dažnas:	viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, dujų susikaupimas žarnyne
Nedažnas:	dispepsija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažnas:	išbėrimas
Nedažnas:	angioneurozinė edema ^{3,4} , niežėjimas, dilgėlinė ⁴
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažnas:	nuovargis

1 Ši nepageidaujama reakcija nebuvo pastebėta Genvoya III fazės klinikinių tyrimų metu, bet nustatyta remiantis emtricitabino klinikinių tyrimų metu ar poregistracinio stebėjimo duomenimis, vartojant su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais.

2 Ši nepageidaujama reakcija nebuvo pastebėta Genvoya III fazės klinikinių tyrimų metu, bet nustatyta elvitegraviro klinikinių tyrimų metu, vartojant su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais.

3 Ši nepageidaujama reakcija nustatyta vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra emtricitabino, poregistracinio stebėjimo metu.

4 Ši nepageidaujama reakcija nustatyta vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, poregistracinio stebėjimo metu.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos nepakankamumas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Esant imuninei reaktyvacijai, taip pat nustatyti autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), tačiau nustatytas laikas iki ligos pradžios yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių po gydymo (žr. 4.4 skyrių).

Osteonekrozė

Yra duomenų apie osteonekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, toli pažengusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Osteonekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Kreatinino kiekio serume pokyčiai

Kobicistatas, slopindamas kreatinino sekreciją inkstų kanalėliuose, padidina kreatinino kiekį serume, neveikdamas inkstų glomerulų funkcijos. Atliekant Genvoya klinikinius tyrimus, kreatinino kiekis serume iki 2 gydymo savaitės didėjo, po to 144 savaitės išliko stabilus. Dar negydytiems pacientams po 144 gydymo savaitės nustatytas $0,04 \pm 0,12$ mg/dl ($3,5 \pm 10,6$ μmol/l) vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo prieš pradedant gydymą. Vidutinis padidėjimas nuo pradinio įvertinimo 144 savaitę Genvoya grupėje buvo mažesnis nei elvitegraviro 150 mg/kobicistato 150 mg/emtricitabino 200 mg/tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu) 245 mg (E/C/F/TDF) grupėje ($-0,04$, $p < 0,001$ skirtumas).

Lipidų laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčiai

Atliekant tyrimus, kuriuose dalyvavo dar negydyti pacientai, abiejose gydymo grupėse 144 savaitę nustatytas lipidų kiekio nevalgius rodiklių – bendrojo cholesterolio kiekio, tiesioginio mažo tankio lipoproteinų (MTL) bei didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio ir trigliceridų kiekio – padidėjimas. 144 savaitę šių rodiklių padidėjimo nuo pradinio įvertinimo mediana buvo didesnė Genvoya grupėje nei E/C/F/TDF grupėje (skirtumo tarp gydymo grupių pagal bendrojo cholesterolio kiekio nevalgius, tiesioginio mažo tankio lipoproteinų (MTL) bei didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio ir trigliceridų kiekio $p < 0,001$). Bendrojo cholesterolio ir DTL cholesterolio santykio pokyčio nuo pradinio įvertinimo iki 144 savaitės mediana (Q1, Q3) buvo 0,2 ($-0,3$; 0,7) Genvoya grupėje ir 0,1 ($-0,4$; 0,6) E/C/F/TDF grupėje (skirtumo tarp gydymo grupių $p = 0,006$).

Vaikų populiacija

Genvoya saugumas buvo tiriamas 48 savaites ŽIV-1 infekuotiems pacientams paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, sveriantiems ≥ 35 kg ($n = 100$), vaikams nuo 7 iki < 12 metų, sveriantiems > 25 kg ($n = 52$), ir vaikams nuo 3 iki 9 metų, sveriantiems nuo ≥ 14 iki < 25 kg ($n = 27$). Pacientų vaikų, gydytų Genvoya, saugumo savybių duomenys buvo panašūs į suaugusiųjų. Po 48 Genvoya vartojimo savaitės ≥ 4 % stuburo ir TBLH KMT sumažėjimas pastebėtas atitinkamai 2,1 % (1/47) ir 0,0 % paauglių, 12,2 % (6/49) ir 3,9 % (2/51) vaikų nuo 7 iki < 12 metų, sveriančių ne mažiau kaip 25 kg, bei 3,7 % (1/27) ir 0,0 % vaikų nuo 3 metų, sveriančių nuo mažiausiai 14 kg iki < 25 kg.

Kitos ypatingos populiacijos

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Genvoya saugumas 248 ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kurie dar nebuvo gydyti ($n = 6$) arba kurių virusinis atsakas nuslopintas ($n = 242$), sergantiems lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (angl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) pagal Cockcroft-Gault metodą [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min.) buvo tiriamas 144 savaites atliekant atvirąjį klinikinį tyrimą (GS-US-292-0112). Pacientams, sergantiems lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, Genvoya saugumo duomenys buvo panašūs į pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali (žr. 5.1 skyrių).

Genvoya saugumas buvo vertinamas atliekant 48 savaitės trukmės vienos grupės atvirąjį klinikinį tyrimą (GS-US-292-1825), kuriame dalyvavo 55 ŽIV-1 infekuoti pacientai, kuriems pasiektas virusų slopinimas, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (eGFR_{CG} < 15 ml/min.) ir kuriems atliekama nuolatinė hemodializė. Genvoya vartojantiems pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga ir kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, naujų saugumo problemų nenustatyta (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, infekuoti kartu ŽIV ir HBV

Genvoya saugumas buvo tiriamas 72 pacientams, kartu infekuotiems ŽIV/HBV, kuriems buvo taikomas gydymas nuo ŽIV, atliekant atvirąjį klinikinį tyrimą (GS-US-292-1249); iki 48 savaitės pacientams buvo taikomas kitoks antiretrovirusinio gydymo režimas (69 iš 72 pacientų vartojo

tenofoviro dizoproksilio), o tada jis buvo pakeistas į Genvoya. Remiantis šiais nedideliais duomenimis, pacientams, kartu infekuotiems ŽIV/HBV, Genvoya saugumo duomenys buvo panašūs į pacientų, infekuotų vien ŽIV-1.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti dėl toksinio poveikio simptomų (žr. 4.8 skyrių). Genvoya perdozavimo gydymą sudaro bendros palaikomosios priemonės, įskaitant pagrindinių organizmo būklės rodiklių bei klinikinės paciento būklės stebėjimą.

Kadangi elvitegraviras ir kobicistatas gerai jungiasi su plazmos baltymais, nėra tikėtina, kad reikšmingas jų kiekis būtų pašalintas hemodializės arba peritoninės dializės metu. Emtricitabiną galima pašalinti hemodialize, kurios metu per 3 val. dializės laikotarpį, prasidedantį per 1,5 val. nuo emtricitabino vartojimo, pašalinama apie 30 % emtricitabino dozės. Hemodializės būdu veiksmingai pašalinamas tenofoviras, kraujo išvalymo koeficientas yra maždaug 54 %. Nėra žinoma, ar emtricitabinas ir tenofoviras gali būti pašalinti peritoninės dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai preparatai, antivirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai. ATC kodas – J05AR18.

Veikimo mechanizmas

Elvitegraviras yra ŽIV-1 grandinės pernašos integrazės inhibitorius (angl. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI). Integrazė yra ŽIV-1 koduotas fermentas, reikalingas viruso replikacijai. Integrazės slopinimas, blokuojant ŽIV-1 proviruso susidarymą ir virusinės infekcijos plitimą, neleidžia integruoti ŽIV-1 deoksiribonukleininės rūgšties (DNR) į šeimininko genomą DNR.

Kobicistatas yra selektyvus, veikimo mechanizmu paremtas CYP3A pošeimio P450 (CYP) citochromo fermentų inhibitorius. Kobicistato CYP3A-sąlygojamo metabolizmo slopinimas didina CYP3A substratų, pvz., elvitegraviro, sisteminę ekspoziciją, kurių biologinį prieinamumą riboja ir pusinės eliminacijos periodą sutrumpina nuo CYP3A-priklausomas metabolizmas.

Emtricitabinas yra nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NATI) ir nukleozido 2'-deoksicitidino analogas. Emtricitabinas ląstelių fermentų fosforilinamas iki emtricitabino trifosfato. Emtricitabino trifosfatas, ŽIV atvirkštinei transkriptazei (AT) įtraukiant į viruso DNR, slopina ŽIV replikaciją, dėl ko nutrūksta DNR grandinė. Emtricitabinui būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-1, ŽIV-2 ir HBV.

Tenofoviras alafenamidas yra nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NtATI) ir tenofoviro fosfonamidatų provaistas (2'-deoksiadenozino monofosfato analogas). Tenofoviras alafenamidas prasiskverbia į ląsteles ir dėl didesnio stabilumo plazmoje bei aktyvinimo ląstelių viduje, katapsinui A vykdant hidrolizę, tenofoviras alafenamidas veiksmingiau nei tenofoviro dizoproksilis sutelkia tenofovirą periferinio kraujo vieno branduolio ląstelėse (angl. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) (įskaitant limfocitus ir kitas ŽIV taikinio ląsteles) bei makrofaguose. Tada ląstelių viduje tenofoviras fosforilinamas į farmakologiškai veiklų metabolitą tenofovirą difosfatą. Tenofoviras

difosfatas, ŽIV AT įtraukiant į viruso DNR, slopina ŽIV replikaciją, dėl ko nutrūksta DNR grandinė. Tenofovirui būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-1, ŽIV-2 ir HBV.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Nustatytas elvitegraviro, emtricitabino ir tenofoviro alafenamido sinergistinis antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje. Tiriant kartu su kobicistatu, elvitegraviro, emtricitabino ir tenofoviro alafenamido antivirusinė sinergija išliko.

Elvitegraviro antivirusinis poveikis laboratoriniams ir klinikiškiams ŽIV-1 izoliatams buvo įvertintas limfoblastoidinėse ląstelėse, monocitų/makrofagų ląstelėse; periferinio kraujo limfocituose. 50 % efektyvumo koncentracijos (EK₅₀) vertės buvo nuo 0,02 iki 1,7 nM. Nustatytas elvitegraviro antivirusinis poveikis ląstelių kultūroje veikiant ŽIV-1 A, B, C, D, E, F, G ir O monofilėtinius taksonus (EK₅₀ vertės buvo nuo 0,1 iki 1,3 nM) ir aktyvumas veikiant ŽIV-2 (0,53 nM EK₅₀ vertė).

Kobicistato antivirusinio aktyvumo veikiant ŽIV-1 nenustatyta, šis vaistinis preparatas nemažina elvitegraviro, emtricitabino ar tenofoviro antivirusinio poveikio.

Emtricitabino antivirusinis poveikis laboratoriniams ir klinikiškiams ŽIV-1 izoliatams buvo įvertintas limfoblastoidinėse ląstelėse, MAGI CCR5 ląstelių linijoje ir PBMC. Emtricitabino EK₅₀ vertės buvo nuo 0,0013 iki 0,64 μM. Nustatytas emtricitabino antivirusinis poveikis ląstelių kultūroje veikiant ŽIV-1 A, B, C, D, E, F ir G monofilėtinius taksonus (EK₅₀ vertės nuo 0,007 iki 0,075 μM) ir padermei būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-2 (EK₅₀ vertės nuo 0,007 iki 1,5 μM).

Tenofoviro alafenamido antivirusinis poveikis laboratoriniams ir klinikiškiams B potipio ŽIV-1 izoliatams buvo įvertintas limfoblastoidinėse ląstelėse, PBMC, pirminių monocitų/makrofagų ląstelėse ir CD4+ T limfocituose. Tenofoviro alafenamido EK₅₀ vertės buvo nuo 2,0 iki 14,7 nM. Nustatytas tenofoviro alafenamido antivirusinis poveikis ląstelių kultūroje veikiant visas ŽIV-1 grupes (M, N, ir O), įskaitant A, B, C, D, E, F ir G pogrupius (EK₅₀ vertės buvo nuo 0,10 iki 12,0 nM) ir padermei būdingas aktyvumas veikiant ŽIV-2 (EK₅₀ vertės buvo nuo 0,91 iki 2,63 nM).

Atsparumas

In vitro

Sumažėjęs jautrumas elvitegravirui dažniausiai buvo susijęs su pirminėmis integrazės mutacijomis T66I, E92Q ir Q148R. Tarp papildomų integrazės mutacijų, nustatytų atrinktoje ląstelių kultūroje, buvo H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q ir R263K. Nustatytas ŽIV-1 padermių su raltegraviro atrinktomis pakaitomis T66A/K, Q148H/K ir N155H kryžminis atsparumas elvitegravirui.

In vitro atsparumo vartojant kobicistatą atsiradimo nustatyti negalima dėl jo nepakankamo antivirusinio aktyvumo.

Sumažėjęs jautrumas emtricitabinui yra susijęs su M184V/I mutacijomis ŽIV-1 AT.

ŽIV-1 izoliatai, kurių jautrumas tenofovirui alafenamidui yra sumažėjęs, turi K65R mutaciją ŽIV-1 AT; taip pat trumpai pastebėta K70E mutacija ŽIV-1 AT. ŽIV-1 izoliatams su K65R mutacija būdingas šiek tiek sumažėjęs jautrumas abakavirui, emtricitabinui, tenofovirui ir lamivudinui.

Dar negydyti pacientai

Jungtinės analizės metu buvo atliekamas plazmos ŽIV-1 izoliatų, gautų iš antiretrovirusiniais preparatais dar negydytų pacientų, vartojančių Genvoya, III fazės tyrimų GS-US-292-0104 ir GS-US-292-0111 metu, kurie buvo užkrėsti ŽIV-1 RNR ≥ 400 kopijų/ml virusu virusinės nesėkmės atveju, duomenų genotipavimas po 144 savaičių arba anksti nutraukus tiriamojo vaisto vartojimą. Po 144 savaičių vienos arba daugiau pirminių su atsparumu elvitegravirui, emtricitabinui ar tenofovirui alafenamidui susijusių mutacijų atsiradimas ŽIV-1 izoliatuose nustatytas 12 iš 22 pacientų su vertinamais genotipiniais duomenimis, gautais iš porinių pradinių ir nesėkmingo gydymo Genvoya izoliatų (12 iš 866 pacientų [1,4 %]), palyginti su 12 iš 20 nesėkmingo gydymo Genvoya izoliatais,

gautais iš gydymo E/C/F/TDF grupės pacientų, kuriems buvo galima įvertinti genotipo duomenis (12 iš 867 pacientų [1,4 %]). Genvoya grupėje iš ŽIV-1 izoliatų, gautų iš 12 pacientų, kuriems pasireiškė atsparumas, atsiradusios mutacijos buvo M184V/I (n = 11) ir K65R/N (n = 2) AT bei T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) ir N155H (n = 2) integracijoje. E/C/F/TDF grupėje iš ŽIV-1 izoliatų, gautų iš 12 pacientų, kuriems pasireiškė atsparumas, atsiradusios mutacijos buvo M184V/I (n = 9) ir K65R/N (n = 4) AT bei L210W (n = 1) E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) ir N155H/S (n = 3) integracijoje. Daugumoje ŽIV-1 izoliatų, gautų iš abiejų grupių pacientų, kuriems atsirado atsparių elvitegravirui mutacijų, atsirado mutacijų, atsparių ir emtricitabinui, ir elvitegravirui.

Atliekant pacientų fenotipines analizės galutinio atsparumo analizės populiacijoje, Genvoya grupėje 7 iš 22 pacientų (32 %) nustatyti ŽIV-1 izoliatai su sumažėjusiu jautrumu elvitegravirui, E/C/F/TDF grupėje 7 iš 20 pacientų (35 %) nustatyti ŽIV-1 izoliatai, Genvoya grupėje 8 pacientams (36 %) nustatyti ŽIV-1 izoliatai su sumažėjusiu jautrumu emtricitabinui, E/C/F/TDF grupėje 7 pacientams (35 %) nustatyti tokie ŽIV-1 izoliatai. Vienam pacientui Genvoya grupėje (1 iš 22 [4,5 %]) ir 2 pacientams E/C/F/TDF grupėje (2 iš 20 [10 %]) nustatytas sumažėjęs jautrumas tenofovirui.

Pacientai, kurių virusinis atsakas nuslopintas

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai, kurių virusinis atsakas nuslopintas, perėję nuo gydymo schemos, į kurią įėjo emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilis ir trečiasis preparatas (GS-US-292-0109, n = 959), iki 96 savaitės trims pacientams nustatytas staiga atsiradęs ŽIV-1 atsparumas Genvoya (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q).

Pacientai, kartu infekuoti ŽIV ir HBV

Klinikinio tyrimo metu ŽIV ir lėtiniu hepatitu B infekuotiems pacientams, kuriems pasireiškė ŽIV virusų slopinimas, 48 savaites vartojant Genvoya (GS-US-292-1249, n = 72), nustatyta, kad 2 pacientai buvo tinkami atsparumo analizei. ŽIV-1 ar HBV amino rūgščių pokyčių, kurie būtų susiję su atsparumu bet kuriam Genvoykomponentui, šiems 2 pacientams nenustatyta.

Kryžminis atsparumas ŽIV-1 infekuotiems, dar negydytiems pacientams arba pacientams, kurių virusinis atsakas nuslopintas

Elvitegravirui atspariems virusams būdingas įvairaus laipsnio kryžminis atsparumas INSTI raltegravirui, atsižvelgiant į mutacijų tipą ir skaičių. Virusai, kuriuose aptinkama T66I/A mutacijų raiška, išlaiko jautrumą raltegravirui, o daugeliui kitų modelių buvo būdingas sumažėjęs jautrumas raltegravirui. Virusai, kuriuose aptinkama atsparumo elvitegravirui ar raltegravirui mutacijų raiška, išlaiko jautrumą dolutegravirui.

Emtricitabinui atsparūs virusai su M184V/I pakaita pasižymi kryžminiu rezistentiškumu lamivudinui, tačiau išlieka jautrūs didanozinui, stavudinui, tenofovirui ir zidovudinui.

K65R ir K70E mutacijos mažina jautrumą abakavirui, didanozinui, lamivudinui, emtricitabinui ir tenofovirui, tačiau išlaiko jautrumą zidovudinui.

Klinikiniai duomenys

Dar negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai

Atliekant GS-US-292-0104 ir GS-US-292-0111 tyrimus, pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo atrinkti vartoti Genvoya (n = 866) kartą per parą arba elvitegraviro 150 mg/kobicistato 150 mg/emtricitabino 200 mg/tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) kartą per parą. Vidutinis amžius buvo 36 metai (18-76 intervalas), 85 % buvo vyrai, 57 % buvo baltodžiai, 25 % buvo juodaodžiai ir 10 % buvo azijiečiai. Devyniolika procentų pacientų buvo ispanai/Lotynų Amerikos kilmės. Vidutinis pradinis ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje buvo 4,5 log₁₀ kopijų/ml (1,3-7,0 intervalas), 23 % pacientų pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 kopijų/ml. Vidutinis pradinis CD4⁺ ląstelių skaičius buvo 427 ląstelės/mm³ (0-1 360 intervalas), 13 % pacientų CD4⁺ ląstelių skaičius buvo < 200 ląstelių/mm³.

144-ą savaitę nustatyta, kad Genvoya poveikis, užtikrinant ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, buvo statistiškai pranašesnis, palyginti su E/C/F/TDF. Procentinis skirtumas buvo 4,2 % (95 % PI: nuo 0,6 % iki 7,8 %). Jungtiniai gydymo duomenys 48 ir 144 savaitę pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Jungtiniai virusiniai GS-US-292-0104 ir GS-US-292-0111 tyrimų rezultatai 48 ir 144 savaitę^{a,b}

	48 savaitė		144 savaitė	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Gydymo skirtumas	2,0 % (95 % PI: nuo 0,7 % iki 4,7 %)		4,2 % (95 % PI: nuo 0,6 % iki 7,8 %)	
ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Nėra virusinių duomenų 48 arba 144 savaitės laikotarpiu	4 %	6 %	11 %	16 %
Nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl NR arba mirties ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl kitų priežasčių ir paskutinis esamas ŽIV-1 RNR buvo < 50 kopijų/ml ^e	2 %	4 %	9 %	11 %
Nepakanka šio laikotarpio duomenų, tačiau tiriamąjį vaistą vartoja	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Pacientų, kuriems nustatyta ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, dalis (%) pagal pogrupį				
Amžius				
< 50 metų	716 iš 777 (92 %)	680 iš 753 (90 %)	647 iš 777 (83 %)	602 iš 753 (80 %)
≥ 50 metų	84 iš 89 (94 %)	104 iš 114 (91 %)	82 iš 89 (92 %)	92 iš 114 (81 %)
Lytis				
Vyras	674 iš 733 (92 %)	673 iš 740 (91 %)	616 iš 733 (84 %)	603 iš 740 (81 %)
Moteris	126 iš 133 (95 %)	111 iš 127 (87 %)	113 iš 133 (85 %)	91 iš 127 (72 %)
Rasė				
Juodaodis	197 iš 223 (88 %)	177 iš 213 (83 %)	168 iš 223 (75 %)	152 iš 213 (71 %)
Ne juodaodis	603 iš 643 (94 %)	607 iš 654 (93 %)	561 iš 643 (87 %)	542 iš 654 (83 %)
Pradinis viruso kiekis				
≤ 100 000 kopijų/ml	629 iš 670 (94 %)	610 iš 672 (91 %)	567 iš 670 (85 %)	537 iš 672 (80 %)
> 100 000 kopijų/ml	171 iš 196 (87 %)	174 iš 195 (89 %)	162 iš 196 (83 %)	157 iš 195 (81 %)
Pradinis CD4+ ląstelių skaičius				
< 200 ląstelių/mm ³	96 iš 112 (86 %)	104 iš 117 (89 %)	93 iš 112 (83 %)	94 iš 117 (80 %)
≥ 200 ląstelių/mm ³	703 iš 753 (93 %)	680 iš 750 (91 %)	635 iš 753 (84 %)	600 iš 750 (80 %)
ŽIV-1 RNR < 20 kopijų/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Gydymo skirtumas	0,4 % (95 % PI: nuo -3,0 % iki 3,8 %)		5,4 % (95 % PI: nuo 1,5 % iki 9,2 %)	

E/C/F/TDF = elvitegraviras/kobicistatas/emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilio fumaratas

- a 48 savaitės laikotarpis yra nuo 294-os iki 377-os dienos (imtinai); 144 savaitės laikotarpis yra nuo 966-os iki 1049-os dienos (imtinai).
- b Abiejų tyrimų metu pacientai buvo suskirstyti pagal pradinį ŽIV-1 RNR (≤ 100 000 kopijų/ml, nuo > 100 000 kopijų/ml iki ≤ 400 000 kopijų/ml arba > 400 000 kopijų/ml), pagal CD4+ ląstelių skaičių (< 50 ląstelių/μl, 50-199 ląstelių/μl arba ≥ 200 ląstelių/μl) ir pagal regioną (JAV arba už -JAV ribų).
- c Įėjo pacientai, kuriems 48 arba 144 savaitės laikotarpiu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml, pacientai, kurie anksti nutraukė vaisto vartojimą dėl nepakankamo ar sumažėjusio veiksmingumo, pacientai, kurie anksti nutraukė vaisto vartojimą ne dėl nepageidaujamo reiškinio (NR), mirties arba nepakankamo ar sumažėjusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, ir kuriems vartojimo nutraukimo metu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml viruso vertė.
- d Įeina pacientai, kurie nutraukė vaisto vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinio (NR) ar mirties bet kuriuo metu nuo 1 dienos iki šio laiko, jei per nurodytą laikotarpį negauta jokių virusinių duomenų apie gydymą.
- e Įeina pacientai, kurie nutraukė vaisto vartojimą ne dėl nepageidaujamo reiškinio (NR), mirties arba nepakankamo ar sumažėjusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, pvz., atšaukė sutikimą, nebėra galimybės jų stebėti ir kt.

Vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus padidėjimas, palyginti su pradine verte, 48 savaitę buvo 230 ląstelių/mm³ Genvoya gydytų pacientų grupėje ir 211 ląstelių/mm³ E/C/F/TDF gydytų pacientų grupėje (p = 0,024), 144 savaitę buvo 326 ląstelės/mm³ Genvoya gydytų pacientų grupėje ir 305 ląstelės/mm³ E/C/F/TDF gydytų pacientų grupėje (p = 0,06).

ŽIV-1 infekuoti pacientai, kurių virusinis atsakas nuslopintas

Tyrimo GS-US-292-0109 metu perėjimo nuo efavirenzo (EFV)/emtricitabino (FTC)/tenofoviro dizoprosililio, FTC/tenofoviro dizoprosililio kartu su atazanaviru (sustiprintu kobicistatu ar ritonaviru) arba E/C/F/TDF prie Genvoya vartojimo veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant atsitiktinių imčių, atvirąjį tyrimą, kuriame dalyvavo ŽIV-1 infekuoti suaugusieji (n = 1436), kurių virusinis atsakas nuslopintas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml). Iki tyrimo pradžios pacientų virusinis atsakas turėjo būti stabiliai slopinamas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) pagal jų pradinę gydymo schemą mažiausia 6 mėnesius, pacientai turėjo būti infekuoti ŽIV-1 bei neturėti jokių atsparumo nė vienam Genvoya komponentui mutacijų. Pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo atrinkti pradinio įvertinimo metu pereiti prie Genvoya vartojimo (n = 959) arba toliau laikytis pradinės antiretrovirusinio gydymo schemos (n = 477). Vidutinis amžius buvo 41 metai (21-77 intervalas), 89 % buvo vyrai, 67 % buvo baltodžiai ir 19 % buvo juodaodžiai. Vidutinis pradinis CD4+ ląstelių skaičius buvo 697 ląstelės/mm³ (79-1951 intervalas). Pacientai buvo suskirstyti pagal ankstesnę gydymo schemą. Atrankos dalyvauti tyrime metu 42 % pacientų vartojo FTC/tenofoviro dizoprosilį kartu su atazanaviru (sustiprintu kobicistatu ar ritonaviru), 32 % pacientų vartojo E/C/F/TDF ir 26 % pacientų vartojo EFV/FTC/tenofoviro dizoprosilį.

Perėjimas nuo tenofoviro dizoprosiliumi paremtos gydymo schemos prie Genvoya vartojimo buvo pranašesnis pagal ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml išlaikymą už tolesnį pradinės gydymo schemos laikymąsi (4 lentelė).

4 lentelė. Virusiniai tyrimo GS-US-292-0109 rezultatai 48 savaitė^a ir 96 savaitė^b

	48 savaitė		96 savaitė	
	Genvoya (n = 959)	Pradinė gydymo schema (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Pradinė gydymo schema (n = 477)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	97 %	93 %	93 %	89 %
Gydymo skirtumas	4,1 % (95 % PI: nuo 1,6 % iki 6,7 %, p < 0,001 ^c)		3,7 % (95 % PI: nuo 0,4 % iki 7,0 %, p < 0,017 ^c)	
ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml^d	1 %	1 %	2 %	2 %
Nėra virusinių duomenų 48 arba 96 savaitės laikotarpiu	2 %	6 %	5 %	9 %
Nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl NR arba mirties ^e	1 %	1 %	1 %	3 %
Nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl kitų priežasčių ir paskutinis esamas ŽIV-1 RNR buvo < 50 kopijų/ml ^f	1 %	4 %	3 %	6 %
Nepakanka šio laikotarpio duomenų, tačiau tiriamąjį vaistą vartoja	0 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Pacientų, kuriems nustatyta ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, dalis (%) pagal gydymo schemą				
EFV/FTC/tenofoviro dizoprosiliumi	96 %	90 %	90 %	86 %

	48 savaitė		96 savaitė	
	Genvoya (n = 959)	Pradinė gydymo schema (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Pradinė gydymo schema (n = 477)
FTC/tenofoviro dizoproksiliu kartu su sustiprintu atazanaviru	97 %	92 %	92 %	88 %
E/C/F/TDF	98 %	97 %	96 %	93 %

EFV = efavirenzas; FTC = emtricitabinas; E/C/F/TDF = elvitegraviras/kobicistatas/emtricitabinas/tenofoviro dizoproksilio fumaratas

- a 48 savaitės laikotarpis yra nuo 294-os iki 377-os dienos (imtinai).
- b 96 savaitės laikotarpis yra nuo 630-os iki 713-os dienos (imtinai).
- c Pranašumo tyrimo p vertė, lyginant virusinės sėkmės procentinę dalį, buvo gauta atlikus CMH tyrimą, grupuojant pagal ankstesnę gydymo schemą (EFV/FTC/tenofoviro dizoproksiliu, FTC/tenofoviro dizoproksiliu kartu su sustiprintu atazanaviru arba E/C/F/TDF).
- d Įėjo pacientai, kuriems 48 savaitės arba 96 savaitės laikotarpiu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml, pacientai, kurie anksti nutraukė vaisto vartojimą dėl nepakankamo ar sumažėjusio veiksmingumo, pacientai, kurie anksti nutraukė vaisto vartojimą ne dėl nepageidaujamo reiškinių (NR), mirties arba nepakankamo ar sumažėjusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, ir kuriems vartojimo nutraukimo metu nustatyta ≥ 50 kopijų/ml viruso vertė.
- e Įeina pacientai, kurie nutraukė vaisto vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinių (NR) ar mirties bet kuriuo metu nuo 1 dienos iki šio laiko, jei per nurodytą laikotarpį negauta jokių virusinių duomenų apie gydymą.
- f Įeina pacientai, kurie nutraukė vaisto vartojimą ne dėl nepageidaujamo reiškinių (NR), mirties arba nepakankamo ar sumažėjusio veiksmingumo, o dėl kitų priežasčių, pvz., atšaukė sutikimą, nebėra galimybės jų stebėti ir kt.

ŽIV-1 infekuoti pacientai, sergantys lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu

Tyrimo GS-US-292-0112 metu Genvoya veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas atliekant atvirąjį klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 242 ŽIV-1 infekuoti pacientai, sergantys lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu ($eGFR_{CG}$: 30–69 ml/min.). Pacientams virusinis atsakas buvo slopinamas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) mažiausiai 6 mėnesius iki perėjimo prie Genvoya vartojimo. Vidutinis amžius buvo 58 metai (24–82 metai), 63 pacientai (26 %) buvo ≥ 65 metų. Septyniasdešimt devyni procentai buvo vyrai, 63 % buvo baltaodžiai, 18 % buvo juodaodžiai ir 14 % buvo azijiečiai. Trylika procentų pacientų buvo ispanai/Lotynų Amerikos kilmės. Pradinio įvertinimo metu 80 pacientų (33 %) $eGFR_{CG}$ buvo < 50 ml/min. ir 162 pacientams $eGFR_{CG}$ buvo ≥ 50 ml/min. Pradinio įvertinimo metu $eGFR$ mediana buvo 56 ml/min. Vidutinis pradinis CD4+ ląstelių skaičius buvo 664 ląstelės/mm³ (126–1813 intervalas).

Perėjus prie Genvoya vartojimo, 144 savaitę 83,1 % (197 iš 237 pacientų) buvo išlaikytas ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml.

Tyrimo GS-US-292-1825 metu Genvoya veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant vienos grupės atvirąjį klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 55 ŽIV-1 infekuoti suaugusieji, sergantys galutinės stadijos inkstų liga ($eGFR_{CG} < 15$ ml/min.) ir kuriems nuolatinė hemodializė buvo atliekama bent 6 mėnesius prieš pereinant prie Genvoya. Pacientams virusų slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) tęsėsi mažiausiai 6 mėnesius iki perėjimo prie Genvoya.

Vidutinis amžius buvo 48 metai (svyravo nuo 23 iki 64 metų). Septyniasdešimt šeši procentai buvo vyrai, 82 % buvo juodaodžiai ir 18 % buvo baltaodžiai. Penkiolika procentų pacientų buvo ispanų / Lotynų Amerikos kilmės. Vidutinis pradinis CD4+ ląstelių skaičius buvo 545 ląstelės/mm³ (svyravo nuo 205 iki 1 473). Perėjus prie Genvoya, 48 savaitę 81,8 % (45 iš 55 pacientų) buvo išlaikytas ŽIV-1 RNR kiekis < 50 kopijų/ml. Prie gydymo Genvoya perėjusiems pacientams nebuvo klinikiniu požiūriu reikšmingų lipidų laboratorinių tyrimų rodiklių nevalgius pokyčių.

Pacientai, kartu infekuoti ŽIV ir HBV

Atviro tyrimo GS-US-292-1249 metu ŽIV-1 kartu su lėtiniu hepatitu B infekuotiems pacientams buvo vertinami Genvoya veiksmingumas ir saugumas. Šešiasdešimt devyniems iš 72 pacientų anksčiau buvo taikytas antivirusinis gydymas, kurio vienas iš komponentų buvo tenofoviro dizoproksilis. Pradedant gydymą Genvoya, 72 pacientams bent 6 mėnesius buvo nustatomas ŽIV slopinimas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) kartu su HBV DNR slopinimu ar be jo, ir šių pacientų kepenų funkcija buvo kompensuota. Vidutinis amžius buvo 50 metų (diapazonas 28–67), 92 % pacientų buvo vyrai, 69 % buvo baltaodžiai, 18 % buvo juodaodžiai ir 10 % buvo azijiečiai. Vidutinis CD4+ ląstelių skaičius

pradžioje buvo 636 ląstelių/mm³ (diapazonas 263-1498). Tyrimo pradžioje aštuoniasdešimt šešiams procentams pacientų (62 iš 72) pasireiškė HBV slopinimas (HBV DNR < 29 TV/ml) ir 42 % (30 iš 72) buvo HBeAg teigiami.

1 iš 30 (3,3 %) pacientų, kurie tyrimo pradžioje buvo HBeAg teigiami, 48 savaitę pasiekta anti-HBe serokonversija. 3 iš 70 (4,3 %) pacientų, kurie tyrimo pradžioje buvo HBsAg teigiami, 48 savaitę pasiekta anti-HB serokonversija.

48 savaitę perėjus prie gydymo Genvoya, 92 % pacientų (66 iš 72) ir toliau buvo nustatoma ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml. Vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus pokytis nuo gydymo pradžios iki 48 savaitės buvo -2 ląstelės/mm³. 48 savaitę devyniasdešimt dviem procentams (66 iš 72 pacientų) buvo nustatytas HBV DNR < 29 TV/ml, trūkstamus analizės duomenis prilyginant nesėkmingam gydymui. Iš 62 pacientų, kuriems tyrimo pradžioje nustatytas HBV slopinimas, 59 pacientams šis slopinimas išliko, o 3 pacientams nebuvo duomenų. Iš 10 pacientų, kuriems tyrimo pradžioje HBV slopinimo nebuvo (HBV DNR ≥ 29 TV/ml), 7 pacientams pasiektas slopinimas, 2 pacientams ir toliau buvo nustatomas virusas ir 1 pacientui nebuvo duomenų.

Genvoya vartojimo anksčiau negydytiems ŽIV ir HBV kartu infekuotiems pacientams klinikinių duomenų yra nedaug.

Kaulų mineralinio tankio rodiklių pokyčiai

Tyrimuose su dar negydytais pacientais Genvoya buvo siejamas su mažesniu kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimu, palyginti su E/C/F/TDF, kai matuojama DXA analize tiriant šlaunikaulį (pokyčio vidurkis: -0,8 %, palyginti su -3,4 %, p < 0,001) ir stuburo juosmeninę dalį (pokyčio vidurkis: -0,9 %, palyginti su -3,0 %, p < 0,001) po 144 gydymo savaitių.

KMT pagerėjimas buvo pastebėtas po 96 savaitių, perėjus nuo tenofoviro dizoproksiliu paremtos gydymo schemos prie gydymo Genvoya, palyginus su tenofoviro dizoproksiliu paremtos gydymo schemos tęsimu.

Inkstų funkcijos rodiklių pokyčiai

Tyrimuose su dar negydytais pacientais Genvoya buvo siejamas su mažesniu poveikiu inkstų saugumo rodikliams (po 144 gydymo savaitių matuojant apskaičiuotą glomerulų filtracijos greitį pagal Cockcroft-Gault metodą bei baltymo ir kreatinino kiekio šlapime santykį ir po 96 gydymo savaitių – albumino bei kreatinino kiekio šlapime santykį), palyginus su E/C/F/TDF (taip pat žr. 4.4 skyrių). 144 savaitių gydymo laikotarpiu nei vienas tiriamasis nenutraukė Genvoya vartojimo dėl gydant atsiradusio nepageidaujamo inkstų poveikio, palyginti su 12 tiriamųjų, nutraukusių E/C/F/TDF vartojimą (p < 0,001).

Pacientams, kurie perėjo prie Genvoya vartojimo, iki 96 savaitės išliko geresni inkstų funkcijos rodikliai nei pacientams, kuriems toliau buvo taikoma tenofoviro dizoproksiliu paremta gydymo schema.

Vaikų populiacija

Tyrimas GS-US-292-0106

Tyrimo GS-US-292-0106 metu Genvoya veiksmingumas, saugumas ir farmakokinetika buvo vertinami atliekant atvirąjį tyrimą, kuriame dalyvavo ŽIV-1 infekuoti, dar negydyti paaugliai nuo 12 iki < 18 metų, sveriantys ≥ 35 kg (n = 50), sudarantys 1 kohortą, vaikai nuo 7 iki < 12 metų, kurių virusinis atsakas nuslopintas, sveriantys > 25 kg (n = 52) ir sudarantys 2 kohortą, bei vaikai nuo 3 iki 9 metų, kurių virusinis atsakas nuslopintas, sveriantys nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg (n = 27) ir sudarantys 3 kohortą.

1 kohortos pacientų vidutinis amžius buvo 15 metų (12-17 metų intervalas), 44 % buvo vyriškosios lyties, 12 % buvo azijiečiai ir 88 % buvo juodaodžiai. Pradinio įvertinimo metu vidutinis ŽIV-1 RNR plazmoje buvo 4,6 log₁₀ kopijų/ml, CD4+ ląstelių skaičiaus mediana buvo 456 ląstelės/mm³

(intervalas: 95-1110), CD4+% mediana buvo 23 % (intervalas: 7-45 %). Iš viso 22 % nustatytas pradinis ŽIV-1 RNR plazmoje buvo > 100 000 kopijų/ml.

48 savaitę virusinio atsako į Genvoya dažnis dar negydytiems ŽIV-1 infekuotiems paaugliams buvo panašus į atsako dažnį atliekant tyrimus, kuriuose dalyvavo dar negydyti ŽIV-1 infekuoti suaugusieji. 92 % (46 iš 50) Genvoya gydytų pacientų buvo pasiektas ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml. Vidutinis CD4+ T ląstelių skaičiaus padidėjimas 48 savaitę, palyginti su pradine verte, buvo 224 ląstelės/mm³. Trims pacientams 48 savaitę nustatyta virusinė nesėkmė; virusinio atsparumo Genvoya nenustatyta.

2 kohortos pacientų vidutinis amžius buvo 10 metų (intervalas: 7-11 metų), vidutinis svoris pradinio įvertinimo metu buvo 32 kg (intervalas: 26-58 kg), 42 % buvo vyriškosios lyties, 25 % buvo azijiečiai ir 71 % buvo juodaodžiai. Pradinio įvertinimo metu CD4+ ląstelių skaičiaus mediana buvo 926 ląstelės/mm³ (intervalas: 336-1611), CD4+% mediana buvo 38 % (intervalas: 23-51 %).

Perėjus prie gydymo Genvoya, 48 savaitę 98 % (51/52) pacientų 2 kohortoje virusinis atsakas ir toliau buvo nuslopintas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml). Vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus ir procentinės dalies pokytis 48 savaitę nuo pradinio įvertinimo buvo atitinkamai -66 ląstelės/mm³ ir -0,6 %. Iki 48 savaitės vienas iš 52 pacientų atitiko atsparumo analizės populiacijos kriterijus; iki 48 savaitės naujai atsiradusio atsparumo Genvoya nenustatyta.

3 kohortos pacientų vidutinis amžius buvo 6 metai (intervalas: 3-9 metai), vidutinis svoris pradinio įvertinimo metu buvo 19 kg (intervalas: 15-24 kg), 37 % buvo vyriškosios lyties, 11 % buvo azijiečiai ir 89 % buvo juodaodžiai. Pradinio įvertinimo metu CD4+ ląstelių skaičiaus mediana buvo 1 061 ląstelė/mm³ (intervalas: 383-2 401), CD4+% mediana buvo 37 % (intervalas: 24-53 %).

Perėjus prie gydymo Genvoya, 48 savaitę 96 % (26/27) pacientų 3 kohortoje virusinis atsakas ir toliau buvo nuslopintas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml). Vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus ir procentinės dalies pokytis 48 savaitę nuo pradinio įvertinimo buvo atitinkamai -179 ląstelės/mm³ ir 0,2 %. 48 savaitę nustatyta, kad vienam pacientui priešvirusinis gydymas buvo nesėkmingas; iki 48 savaitės naujai atsiradusio atsparumo Genvoya nenustatyta.

Tyrimas GS-US-292-1515

Tyrimo GS-US-292-1515 metu Genvoya veiksmingumas ir saugumas vertinti atliekant atvirąjį tyrimą su ŽIV-1 infekuotais 12–18 metų amžiaus paaugliais, sveriančiais ≥ 35 kg, kurių virusinis atsakas nuslopintas (n = 50).

Tyrimo dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 15 metų (intervalas: 12–17 metų); 64 % buvo moteriškosios lyties, o 98 % – juodaodžiai. Pradinio vertinimo metu CD4+ ląstelių skaičiaus mediana buvo 742 ląstelės/mm³ (intervalas: 255–1 246), o CD4+% mediana buvo 34 % (intervalas: 21–53 %).

Perėjus prie gydymo Genvoya, 48 savaitę 90 % (45/50) pacientų atsakas ir toliau buvo nuslopintas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml). Vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus ir procentinės dalies pokytis 48 savaitę nuo pradinio įvertinimo buvo atitinkamai -43 ląstelės/mm³ ir -0,1 %. Penki tiriamieji patyrė virusinio gydymo nesėkmę iki tyrimo pabaigos; fenotipinio arba genotipinio atsparumo Genvoya nenustatyta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

ŽIV-1 infekuotiems pacientams išgėrus su maistu, didžiausia elvitegraviro koncentracija plazmoje nustatyta praėjus maždaug 4 valandoms po dozės vartojimo, kobicistato – praėjus 3 valandoms po dozės vartojimo, emtricitabino – 3 valandoms po dozės vartojimo ir tenofoviro alafenamido – 1 valandai po dozės vartojimo. ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, elvitegraviro vidutinė C_{max}, AUC_{tau} ir C_{trough} (vidurkis $\pm$ SN), buvo atitinkamai 1,7 $\pm$ 0,39 μ g/ml, 23 $\pm$ 7,5 μ g $\cdot$ val/ml ir 0,45 $\pm$ 0,26 μ g/ml, slopinimo koeficientas buvo maždaug 10 (C_{trough} ir laukinio tipo ŽIV-1 viruso IC₉₅, pakoreguoto pagal prisijungimą prie baltymo, santykis).

Atitinkama kobicistato, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, vidutinė C_{max} , AUC_{tau} ir C_{trough} (vidurkis $\pm$ SN) buvo $1,1 \pm 0,40 \mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8 \mu\text{g}\cdot\text{val/ml}$ ir $0,05 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$; emtricitabino – $1,9 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5 \mu\text{g}\cdot\text{val/ml}$ ir $0,14 \pm 0,25 \mu\text{g/ml}$. Kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, tenofoviro alafenamido vidutinė C_{max} ir AUC_{tau} buvo atitinkamai $0,16 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$ ir $0,21 \pm 0,15 \mu\text{g}\cdot\text{val/ml}$.

Elvitegraviro C_{max} ir AUC padidėjo 22 % ir 36 % vartojant su lengvu maistu bei 56 % ir 91 % vartojant su labai riebiu maistu, palyginti su vartojimu nevalgius. Vartojant su lengvu maistu, kobicistato ekspozicija nepakito ir, nors buvo nedidelis C_{max} bei AUC sumažėjimas (atitinkamai 24 % ir 18 %) vartojant su labai riebiu maistu, skirtumo pagal jo farmakologinį veikimą stiprinantį poveikį elvitegravirui nenustatyta. Lengvas arba labai riebus maistas emtricitabino ekspozicijos nepakeitė. Lyginant su vartojimu nevalgius, vartojant Genvoya su lengvu maistu (~400 kcal, 20 % riebalų) arba labai riebiu maistu (~800 kcal, 50 % riebalų), bendra tenofoviro alafenamido ekspozicija kliniškai reikšmingai nepakito (atitinkamai maždaug 15 % ir 18 % didesnė AUC vartojant su lengvu arba labai riebiu maistu, palyginti su vartojimu nevalgius).

Pasiskirstymas

98-99 % elvitegraviro prisijungia žmogaus plazmos baltymais ir prisijungimas intervale nuo 1 ng/ml iki 1,6 $\mu\text{g/ml}$ nepriklauso nuo vaisto koncentracijos. Vidutinis vaisto koncentracijos plazmoje ir kraujyje koeficientas buvo 1,37.

97-98 % kobicistato prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų, vidutinis vaisto koncentracijos plazmoje ir kraujyje koeficientas buvo 2.

In vitro prie žmogaus plazmos baltymų prisijungia < 4 % emtricitabino ir prisijungimas intervale 0,02-200 $\mu\text{g/ml}$ nepriklauso nuo vaisto koncentracijos. Esant didžiausiai koncentracijai plazmoje, vidutinis vaisto koncentracijos plazmoje ir kraujyje koeficientas buvo maždaug 1,0, o vidutinis vaisto koncentracijos spermoje ir plazmoje koeficientas buvo maždaug 4,0.

In vitro prie žmogaus plazmos baltymų prisijungia $< 0,7$ % tenofoviro ir prisijungimas intervale 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$ nepriklauso nuo vaisto koncentracijos. *Ex vivo*, tiriant klinikinių tyrimų metu paimtus mėginius, prie žmogaus plazmos baltymų prisijungė maždaug 80 % tenofoviro alafenamido.

Biotransformacija

Elvitegraviro pagrindinis oksidacinis metabolizmas vyksta veikiant CYP3A, antrinis gliukuroninimas vyksta veikiant UGT1A1/3 fermentams. Išgėrus sustiprinto [^{14}C]-elvitegraviro, vyraujanti medžiaga plazmoje buvo elvitegraviras ir reprezentavo maždaug 94 % cirkuliuojančio radioaktyvumo. Aromatinių ir alifatinių hidroksilinimo ar gliukuroninimo metabolitų aptinkami labai maži kiekiai, jie rodo daug mažesnę antivirusinį aktyvumą veikiant ŽIV-1 ir neprisideda prie elvitegraviro bendro antivirusinio aktyvumo.

Kobicistatas metabolizuojamas CYP3A (pagrindinės) ir CYP2D6 (nepagrindinės) sąlygojamos oksidacijos būdu ir nėra gliukuroninamas. Išgėrus [^{14}C]-kobicistato, 99 % cirkuliuojančio radioaktyvumo plazmoje reprezentavo nepakitęs kobicistatas.

In vitro tyrimai rodo, kad emtricitabinas nėra žmogaus CYP fermentų inhibitorius. Išgėrus [^{14}C]-emtricitabino, visa emtricitabino dozė buvo pašalinta su šlapimu (maždaug 86 % dozės) ir su išmatomis (maždaug 14 % dozės). Trylika procentų dozės buvo pašalinta su šlapimu trijų spėjamų metabolitų pavidalu. Emtricitabino biotransformacija apima tiolio grupės oksidaciją iki 3'-sulfoksido diastereomerų (maždaug 9 % dozės) ir konjugaciją su gliukurono rūgštimi, susidarant 2'-O-gliukuronidui (maždaug 4 % dozės). Kitų metabolitų nepavyko aptikti.

Metabolizmas yra pagrindinis tenofoviro alafenamido eliminacijos kelias žmonėms, jis sudaro > 80 % išgertos dozės. *In vitro* tyrimai parodė, kad tenofovirą alafenamidą į tenofovirą (pagrindinį metabolitą) metabolizuoja katepsinas A periferinio kraujo vieno branduolio ląstelėse (angl. PBMC) (įskaitant

limfocitus ir kitas ŽIV taikinio ląsteles) bei makrofaguose, taip pat karboksilesterazė-1 hepatocituose. *In vivo* tenofoviras alafenamidas hidrolizuojamas ląstelėse ir susidaro tenofoviras (pagrindinis metabolitas), kuris fosforilinamas į veiklųjį metabolitą tenofovį difosfatą. Atliekant žmonių klinikinius tyrimus, 10 mg geriamoji tenofovio alafenamido, esančio Genvoya sudėtyje, dozė sąlygojo tenofovio difosfato koncentraciją, > 4 kartus didesnę PBMC ir > 90 % mažesnę tenofovio koncentraciją plazmoje, palyginti su 245 mg geriamąja tenofovio dizoproksilio (fumarato pavidalu) doze E/C/F/TDF.

In vitro tenofovio alafenamido CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP2D6 nemetabolizuoja. Tenofovį alafenamidą minimaliai metabolizuoja CYP3A4. Vartojant kartu su vidutinio stiprumo bandomuoju CYP3A induktoriaumi efavirenzu, tenofovio alafenamido ekspozicija reikšmingai nepakito. Po tenofovio alafenamido vartojimo [¹⁴C]-radioaktyvumas plazmoje buvo priklausomas nuo laiko, pirmąsias kelias valandas daugiausiai aptikta tenofovio alafenamido, likusiu laikotarpiu – šlapimo rūgštis.

Eliminacija

Išgėrus [¹⁴C]-elvitegraviro/ritonaviro, 94,8 % dozės buvo pašalinta su išmatomis (tai atitiko elvitegraviro šalinimą hepatobiliarinėje sistemoje); 6,7 % vartotos dozės buvo pašalinta su šlapimu. Išgėrus E/C/F/TDF, elvitegraviro vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas plazmoje trunka maždaug 12,9 valandos.

Išgėrus [¹⁴C]-kobicistato, atitinkamai 86 % ir 8,2 % dozės buvo pašalinta su išmatomis ir šlapimu. Išgėrus E/C/F/TDF, kobicistato vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas plazmoje trunka maždaug 3,5 valandos; dėl susijusios kobicistato ekspozicijos elvitegraviro C_{trough} maždaug 10 kartų viršija laukinio tipo ŽIV-1 viruso IC₉₅, pakoreguotą pagal prisijungimą prie baltymų.

Emtricitabinas daugiausiai šalinamas pro inkstus su šlapimu (maždaug 86 % vartotos dozės) ir su išmatomis (maždaug 14 % dozės). Trylika procentų emtricitabino dozės randama šlapime trijų metabolitų pavidalu. Sisteminis vidutinis emtricitabino klirensas yra 307 ml/min. Išgerto emtricitabino pusinės eliminacijos periodas yra apie 10 valandų.

Nepakitusio tenofovio alafenamido šalinimas pro inkstus yra nežymus, su šlapimu pašalinta < 1 % dozės. Tenofoviras alafenamidas daugiausiai pašalinamas po metabolizavimo į tenofovį. Tenofovio alafenamido ir tenofovio vidutinis pusinės eliminacijos periodas plazmoje trunka atitinkamai 0,51 ir 32,37 valandos. Tenofoviras iš organizmo šalinamas pro inkstus, vykstant glomerulų filtracijai ir aktyviai sekrecijai kanalėliuose.

Farmakokinetika specialiose populiacijose

Amžius, lytis ir etninė grupė

Kliniškai reikšmingų kobicistato sustiprinto elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino ar tenofovio alafenamido farmakokinetikos skirtumų dėl lyties ar etninės grupės nenustatyta.

Elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino, tenofovio ir tenofovio alafenamido ekspozicija, pasiekta 24 pacientams paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, kurie buvo gydomi Genvoya tyrimo GS-US-292-0106 metu, buvo panaši į ekspoziciją, pasiektą dar negydytiems suaugusiesiems po Genvoya vartojimo (5 lentelė).

5 lentelė. Elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino, tenofoviro ir tenofoviro alafenamido farmakokinetika paaugliams ir suaugusiesiems, kurie dar nėra gydyti antiretrovirusiniais preparatais

	Paaugliai nuo 12 iki < 18 metų, ≥ 35 kg					Suaugusieji				
	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•val/ml)	23840,1 (25,5)	8240,8 (36,1) ^b	14424,4 (23,9)	242,8 ^c (57,8)	275,8 (18,4)	22797,0 (34,7)	9459,1 (33,9)	11714,1 (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	Duomenys nebūtini	10,0 (19,6)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	Duomenys nebūtini	10,6 (28,5)

EVG = elvitegraviras; COBI = kobicistatas; FTC = emtricitabinas; TAF = tenofoviro alafenamido fumaratas

TFV = tenofoviras

Duomenys pateikiami kaip vidurkis (% VK).

a n = 24 paaugliai

b n = 23 paaugliai

c AUC_{last}

d n = 15 paauglių

e n = 19 suaugusiųjų

f n = 539 (TAF) arba 841 (TFV) suaugusiųjų

Vidutinė elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino, tenofoviro ir tenofoviro alafenamido ekspozicija, pasiekta vaikams nuo 8 iki < 12 metų (> 25 kg; n = 23), kurie buvo gydomi 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Genvoya dozėmis tyrimo GS-US-292-0106 metu, buvo didesnė (nuo 20 iki 80 %) nei vidutinė ekspozicija, pasiekta suaugusiesiems (6 lentelė).

6 lentelė. Elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino, tenofoviro ir tenofoviro alafenamido farmakokinetika vaikams (nuo 8 iki < 12 metų, > 25 kg) ir suaugusiesiems, kurių virusinis atsakas nuslopintas

	Vaikai nuo 8 iki < 12 metų, > 25 kg					Suaugusieji				
	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•val/ml)	33813,9 (57,8) ^b	15890,7 (51,7) ^c	20629,2 (18,9) ^b	332,9 ^d (44,8)	440,2 (20,9)	22797,0 (34,7)	9459,1 (33,9)	11714,1 (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)	Duomenys nebūtini	15,1 (24,9)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	Duomenys nebūtini	10,6 (28,5)

EVG = elvitegraviras; COBI = kobicistatas; FTC = emtricitabinas; TAF = tenofoviro alafenamido fumaratas;

TFV = tenofoviras

Duomenys pateikiami kaip vidurkis (% VK).

a n = 23 vaikai

b n = 22 vaikai

c n = 20 vaikų

d AUC_{last}

e n = 19 suaugusiųjų

f n = 539 (TAF) arba 841 (TFV) suaugusiųjų

Vidutinė elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino, tenofoviro ir tenofoviro alafenamido ekspozicija, pasiekta ≥ 2 metų vaikams (sveriantiems nuo ≥ 14 iki < 25 kg; n = 27), kurie buvo gydomi 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg Genvoya dozėmis tyrimo GS-US-292-0106 metu, buvo didesnė (mažiau nei 2 kartus) nei vidutinė ekspozicija, pasiekta suaugusiesiems, kurie buvo gydomi 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Genvoya dozėmis (7 lentelė).

7 lentelė. Elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino, tenofoviro ir tenofoviro alafenamido farmakokinetika vaikams (≥ 2 metų, nuo ≥ 14 iki < 25 kg) ir suaugusiesiems, kurių virusinis atsakas nuslopintas

	Vaikai, ≥ 2 metų, nuo ≥ 14 iki < 25 kg					Suaugusieji				
	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•val/ml)	33 245,6 (46,6) ^b	14 485,2 (49,5) ^d	19 468,1 (28,9)	327,8 ^f (59,5)	334,9 (22,9)	22 797,0 (34,7)	9 459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	3 297,2 (52,2)	1 525,5 (51,7)	3 007,4 (37,8)	286,6 (72,2)	19,6 (24,1)	2 113,1 (33,7)	1 450,3 (28,4)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	277,5 (80,5) ^c	23,0 (100,2) ^e	82,5 (32,1)	Duomenys nebūtinai	11,4 (23,2)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	Duomenys nebūtinai	10,6 (28,5)

EVG = elvitegraviras; COBI = kobicistatas; FTC = emtricitabinas; TAF = tenofoviro alafenamido fumaratas;

TFV = tenofoviras

Duomenys pateikiami kaip vidurkis (% VK).

a n = 27 vaikai

b n = 24 vaikai

c n = 22 vaikai

d n = 21 vaikas

e n = 18 vaikų

f AUC_{last}

g n = 19 suaugusiųjų

h n = 539 (TAF) arba 841 (TFV) suaugusiųjų

Sutrikusi inkstų funkcija

Atliekant kobicistatu sustiprinto elvitegraviro arba tenofoviro alafenamido 1 fazės tyrimus, atitinkamai kliniškai reikšmingų elvitegraviro, kobicistato, tenofoviro alafenamido ar tenofoviro farmakokinetikos skirtumų tarp sveikų tiriamųjų ir pacientų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (apskaičiuotasis KrKl ≥ 15 ml/min. ir < 30 ml/min.), nenustatyta. Atliekant atskirą vien tik emtricitabino 1 fazės tyrimą, vidutinė sisteminė emtricitabino ekspozicija buvo didesnė pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (apskaičiuotasis KrKl < 30 ml/min.) (33,7 $\mu\text{g}\cdot\text{val/ml}$), nei pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali (11,8 $\mu\text{g}\cdot\text{val/ml}$). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis KrKl ≥ 15 ml/min. ir < 30 ml/min.), Genvoya saugumas neiširtas.

Emtricitabino ir tenofoviro ekspozicija 12-ai galutinės stadijos inkstų liga sergančių pacientų (apskaičiuotasis KrKl < 15 ml/min.), kuriems atliekama nuolatinė hemodializė ir kuriems tyrime GS-US-292-1825 buvo skiriamas Genvoya, buvo gerokai didesnė nei pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali. Galutinės stadijos inkstų liga sergančių pacientų, kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, organizme elvitegraviro, kobicistato ar tenofoviro alafenamido farmakokinetika kliniškai reikšmingai nesiskiria nuo žmonių, kurių inkstų funkcija normali. Genvoya vartojantiems pacientams, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga ir kuriems atliekama nuolatinė hemodializė, naujų saugumo problemų nenustatyta (žr. 4.8 skyrių).

Duomenų apie elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino ar tenofoviro alafenamido farmakokinetiką pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (apskaičiuotasis KrKl yra < 15 ml/min.) ir kuriems neatliekama nuolatinė hemodializė, nėra. Elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino ar tenofoviro alafenamido saugumas tokiems pacientams neiširtas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Elvitegraviras ir kobicistatas daugiausia metabolizuojami ir pašalinami per kepenis. Buvo atliktas kobicistatu sustiprinto elvitegraviro farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo ŽIV-1 neinfekuoti pacientai, sergantys vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (B klasės *Child-Pugh*). Kliniškai reikšmingų elvitegraviro ar kobicistato farmakokinetikos skirtumų tarp pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu ir tiriamųjų, kurių kepenų funkcija buvo normali, pastebėta nebuvo. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasės *Child-Pugh*) įtaka elvitegraviro ir kobicistato farmakokinetikai neiširta.

Kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams emtricitabino farmakokinetika neiširta, tačiau emtricitabinas kepenų fermentų metabolizuojamas nereikšmingai, todėl kepenų funkcijos sutrikimo įtaka turėtų būti nedidelė.

Kliniškai reikšmingų tenofoviro alafenamido ir jo metabolito tenofoviro farmakokinetikos pokyčių lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams nebuvo pastebėta. Pacientams, kuriems buvo nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, bendra tenofoviro alafenamido ir tenofoviro koncentracija plazmoje yra mažesnė negu tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija normali. Kai šis rodiklis pakoreguojamas atsižvelgiant į baltymų jungimąsi, neprišijungusio (laisvo) tenofoviro alafenamido koncentracija pacientų, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas ir tiriamųjų, kurių kepenų funkcija normali, plazmoje yra panaši.

Pacientai, taip pat infekuoti hepatito B ir (arba) hepatito C virusu

Pacientams, kurie yra taip pat infekuoti hepatito B ir (arba) hepatito C virusu, emtricitabino ir tenofoviro alafenamido farmakokinetika iki galo nenustatyta. Negausūs populiacinės farmakokinetikos analizės (n = 24) duomenys parodė, kad kartu esanti hepatito B ir (arba) hepatito C viruso infekcija neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio sustiprinto elvitegraviro ekspozicijai.

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Prospektyvinio tyrimo (IMPAACT P1026s) metu gauti rezultatai parodė, kad nėštumo metu taikant gydymo režimą, į kurį įeina kobicistatas ir elvitegraviras, nustatyta mažesnė elvitegraviro ir kobicistato ekspozicija (8 lentelė).

8 lentelė. Farmakokinetinių rodiklių pokyčiai, nustatyti elvitegraviro ir kobicistato tyrime IMPAACT P1026s, tiriant moteris, kurioms antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrus buvo taikomi gydymo režimai, į kuriuos įėjo kobicistatas ir elvitegraviras, palyginti su atitinkamais pogimdyminio laikotarpio duomenimis

Palyginimas su poriniais pogimdyminio laikotarpio duomenimis, n	Vidutinis % elvitegraviro farmakokinetinių rodiklių pokytis ^a			Vidutinis % kobicistato farmakokinetinių rodiklių pokytis ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PL, n = 14	↓ 24 % ^b	↓ 8 %	↓ 81 % ^b	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 60 % ^b
3T/PL, n = 24	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 89 % ^b	↓ 59 % ^b	↓ 38 % ^b	↓ 76 % ^b

2T = antrasis trimestras; 3T = trečiasis trimestras; PL = pogimdyminis laikotarpis

a porinis palyginimas

b P < 0,10, palyginti su pogimdyminiu laikotarpiu

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Elvitegraviro rezultatai buvo neigiami, atlikus *in vitro* bakterijų mutageninio poveikio tyrimą (*Ames* tyrimą) ir *in vivo* žiurkių mikrobranduolių tyrimą duodant iki 2 000 mg/kg dozės. Atlikus *in vitro* chromosomų aberacijos tyrimą, elvitegraviro rezultatas buvo neigiamas su metaboliniu aktyvinimu, tačiau be aktyvinimo buvo pastebėtas dviprasmiškas atsakas.

Iprasti genotoksiškumo tyrimai mutageninio ar klastogeninio kobicistato poveikio nerodo. *Ex vivo* triušių tyrimai ir *in vivo* šunų tyrimai rodo, kad kobicistatas neturėtų ilginti QT ir gali šiek tiek pailginti PR intervalą bei susilpninti kairiojo skilvelio funkciją, esant koncentracijoms, kurios mažiausiai 11 kartų viršija ekspoziciją žmogui, vartojant rekomenduojamą 150 mg paros dozę. Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 35 sveiki tiriamieji, echokardiogramos, atliktos pradinio įvertinimo metu ir po 150 mg kobicistato dozės vartojimo kartą per parą mažiausiai 15 dienų, kliniškai reikšmingo kairiojo skilvelio funkcijos pokyčio nenustatyta.

Su žiurkėmis ir triušiais atlikti kobicistato toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai poveikio poravimuisi, vaisingumui, vaikingumui ar vaisiui nerodo. Tačiau žiurkėms nustatytas padažnėjęs poimplantacinis persileidimas ir sumažėjęs vaisiaus svoris, susijęs su reikšmingu patelės kūno svorio sumažėjimu duodant 125 mg/kg dozės per parą.

Įprastų emtricitabino farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Pelėms ir žiurkėms nustatytas mažas galimas elvitegraviro, kobicistato ir emtricitabino kancerogeniškumas.

Su žiurkėmis ir šunimis atlikti ikiklinikiniai tenofoviro alafenamido tyrimai parodė didžiausią toksinį poveikį kaulams ir inkstams. Toksinis poveikis kaulams pasireiškė sumažėjusiu kaulų mineralų tankiu žiurkėms ir šunims, esant mažiausiai keturis kartus didesnei tenofoviro ekspozicijai už tikėtiną ekspoziciją po Genvoya vartojimo. Šunų akyse nustatyta minimali histiocitų infiltracija, kai tenofoviro alafenamido ir tenofoviro ekspozicija atitinkamai apytiksliai 4 ir 17 kartų viršijo tikėtiną ekspoziciją pavartojus Genvoya.

Įprasti genotoksiškumo tyrimai mutageninio ar klastogeninio tenofoviro alafenamido poveikio nerodo.

Kadangi žiurkėms ir pelėms tenofoviro ekspozicija po tenofoviro alafenamido davimo yra mažesnė nei duodant tenofoviro dizoprosilį, buvo atliekami tik tenofoviro dizoprosilio kancerogeniškumo tyrimai bei perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimas. Įprastų galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui neparodė. Su žiurkėmis ir triušiais atliktais toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais jokio poveikio poravimuisi, vaisingumui, nėštumui ar vaisiui nenustatyta. Tačiau atliekant perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimą, duodant toksines patelės dozes, buvo nustatyta, kad tenofoviro dizoprosilis sumažino jauniklių gyvybingumo indeksą ir svorį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Kroskarmeliozės natrio druska
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Silicio dioksidas (E551)
Natrio laurilsulfatas
Magnio stearatas

Plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Polietilenglikolis (E1521)
Talkas (E553B)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Indigokarmino aliuminio dažalas (E132) (tik Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletėse)
Juodasis geležies oksidas (E172) (tik Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletėse)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno ištiesinio sriegio uždoriu, padengtu indukcija aktyvintu aliuminio folijos sluoksniu, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių. Kiekviename buteliuke yra silikagelio sausiklis ir poliesterio pluoštas.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių ir išorinės dėžutės, kuriose yra 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. lapkričio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. rugsėjo 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
elvitegraviras/kobicistatas/emtricitabinas/tenofoviras alafenamidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg elvitegraviro, 150 mg kobicistato, 200 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido fumarato, kas atitinka 10 mg tenofoviro alafenamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės, žr. pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
30 tablečių

90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių
90 (3 buteliukai po 30) tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. **Buteliuką laikyti sandarų.**

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1061/001 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1061/002 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. [Tik ant išorinės pakuotės]

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}
[Tik ant išorinės pakuotės]

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg plėvele dengtos tabletės
elvitegraviras/kobicistatas/emtricitabinas/tenofoviras alafenamidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg elvitegraviro, 90 mg kobicistato, 120 mg emtricitabino ir tenofovro alafenamido fumarato, kas atitinka 6 mg tenofovro alafenamido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės, žr. pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
30 tablečių

90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių
90 (3 buteliukai po 30) tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. **Buteliuką laikyti sandarų.**

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1061/003 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1061/004 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. [Tik ant išorinės pakuotės]

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}
[Tik ant išorinės pakuotės]

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg plėvele dengtos tabletės
elvitegraviras/kobicistatas/emtricitabinas/tenofoviras alafenamidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Genvoya ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Genvoya
3. Kaip vartoti Genvoya
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Genvoya
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jei Genvoya paskirtas Jūsų vaikui, nepamirškite, kad visa šiame lapelyje pateikiama informacija skirta Jūsų vaikui (tokiu atveju vietoje „Jūs“ skaitykite „Jūsų vaikas“).

1. Kas yra Genvoya ir kam jis vartojamas

Genvoya sudėtyje yra keturios veikliosios medžiagos:

- **elvitegraviras**, antiretrovirusinis vaistas, vadinamas integracijos inhibitoriumi;
- **kobicistatas**, elvitegraviro poveikį stiprinanti (didinanti) medžiaga;
- **emtricitabinas**, antiretrovirusinis vaistas, vadinamas nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi (NATI);
- **tenofoviras alafenamidas**, antiretrovirusinis vaistas, vadinamas nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi (NtATI).

Genvoya yra viena tabletė, skirta suaugusiųjų, paauglių ir mažiausiai 14 kg sveriančių 2 metų ir vyresnių vaikų **žmogaus imunodeficito viruso 1 (ŽIV-1) infekcijai** gydyti.

Genvoya mažina ŽIV kiekį Jūsų organizme. Tai sustiprins Jūsų imuninę sistemą ir sumažins su ŽIV infekcija susijusios ligos atsiradimo riziką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Genvoya

Genvoya vartoti negalima

- jeigu yra alergija elvitegravirui, kobicistatui, emtricitabinui, tenofovirui alafenamidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu geriate vieną iš šių vaistų:
 - **alfuzoziną** (vartojamą padidėjusiai prostatos liaukai gydyti);
 - **dabigatraną** (vartojamą kraujo krešulių susidarymui išvengti ir jiems gydyti);
 - **amjodaroną, chinidiną** (vartojamus nereguliariam širdies ritmui gydyti);

- **karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną** (vartojamus traukuliams išvengti);
- **rifamiciną** (vartojamą tuberkuliozei bei kitoms infekcijoms išvengti ir gydyti);
- **dihidroergotaminą, ergometriną, ergotaminą** (vartojamus migreniniam galvos skausmui gydyti);
- **cisapridą** (vartojamą tam tikriems skrandžio sutrikimams lengvinti);
- **jonažolės** (*Hypericum perforatum*, augalinį vaistą, vartojamą depresijai ir nerimui gydyti) arba preparatus, kurių sudėtyje yra jonažolės;
- **lomitapidą, lovastatiną, simvastatiną** (vartojamus cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- **lurazidoną, pimozidą** (vartojamų nenormalioms mintims ar jausmams gydyti);
- **sildenafilį** (kai vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai, t. y. plaučių ligai, sunkinančiai kvėpavimą, gydyti);
- geriamuosius **midazolamą, triazolamą** (vartojamus miegui pagerinti ir (arba) nerimui malšinti).

→ Jeigu Jums tinka bent vienas iš šių punktų, **Genvoya nevartokite ir nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Kol vartojate Genvoya, gydytojas turi toliau Jus prižiūrėti.

Šis vaistas nepagydo ŽIV infekcijos. Vartojant Genvoya Jums vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Genvoya:

- **Jeigu sergate ar sirgote kepenų ligomis, įskaitant hepatitą (kepenų uždegimą).** Pacientams, sergantiems kepenų ligomis, tarp jų ir lėtiniu hepatitu B ir C, gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra didesnė sunkių ir net mirtinų kepenų komplikacijų išsivystymo rizika. Jeigu sergate hepatitu B, gydytojas atidžiai parinks Jums geriausią gydymo režimą.

Jeigu sergate hepatitu B, nustojus vartoti Genvoya, kepenų sutrikimai gali pasunkėti. Svarbu, kad nenustotumėte vartoti Genvoya, nepasitarę su gydytoju: žr. 3 skyrių *Nustojus vartoti Genvoya*.

- **Jeigu esate sirgę inkstų liga arba jeigu tyrimai parodė inkstų sutrikimą.** Pradėdamas gydymą Genvoya ir gydymo laikotarpiu gydytojas gali nurodyti atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų stebėti, kaip veikia Jūsų inkstai.

Kol vartojate Genvoya

Pradėję vartoti Genvoya, stebėkite, ar neatsiranda:

- **uždegimo ar infekcijos požymių;**
- **šnarių skausmo, sustingimo ar kaulų sutrikimų.**

→ Jeigu pastebėjote bent vieną iš šių simptomų, **nedelsdami pasakykite gydytojui.** Daugiau informacijos pateikiama 4 skyriuje *Galimas šalutinis poveikis*.

Inkstų sutrikimai Jums gali pasireikšti vartojant Genvoya ilgą laiką (žr. *Ispėjimai ir atsargumo priemonės*).

Vaikams ir paaugliams

Negalima skirti šio vaisto jaunesniems kaip 2 metų arba sveriantiems mažiau nei 14 kg (nepriklausomai nuo amžiaus) **vaikams**. Genvoya vartojimas jaunesniems kaip 2 metų arba sveriantiems mažiau nei 14 kg vaikams dar neištirtas.

Kiti vaistai ir Genvoya

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Genvoya gali sąveikauti su kitais vaistais. Todėl gali pakisti Genvoya ar kitų vaistų kiekis kraujyje. Dėl to Jūsų vartojami vaistai gali neveikti tinkamai arba gali pasunkėti šalutinis poveikis. Kai kuriais atvejais gydytojui gali reikėti pakoreguoti Jūsų vartojamą dozę arba patikrinti vaisto kiekį kraujyje.

Vaistai, kurių niekada negalima vartoti kartu su Genvoya:

- **alfuzozinas** (vartojamas padidėjusiai prostatos liaukai gydyti);
- **amjodaronas, chinidinas** (vartojami nereguliariam širdies ritmui gydyti);
- **karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas** (vartojami traukuliams išvengti);
- **dabigatranas** (vartojamas kraujo krešulių susidarymui išvengti ir jiems gydyti);
- **rifampicinas** (vartojamas tuberkuliozei bei kitoms infekcijoms išvengti ir gydyti);
- **dihidroergotaminas, ergometrinas, ergotaminas** (vartojami migreniniam galvos skausmui gydyti);
- **cisapridas** (vartojamas tam tikriems skrandžio sutrikimams lengvinti);
- **jonažolės** (*Hypericum perforatum*, augalinis vaistas, vartojamas depresijai ir nerimui gydyti) arba preparatai, kurių sudėtyje yra jonažolės;
- **lomitapidas, lovastatinas, simvastatinas** (vartojami cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- **lurazidonas, pimozidas** (vartojami nenormalioms mintims ar jausmams gydyti);
- **sildenafilis** (kai vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai, t. y. plaučių ligai, sunkinančiai kvėpavimą, gydyti);
- geriamieji **midazolamas, triazolamas** (vartojami miegui pagerinti ir (arba) nerimui malšinti).

→ Jeigu vartojate bent vieną iš šių vaistų, **Genvoya nevartokite ir nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Vaistai, vartojami hepatito B infekcijai gydyti:

Genvoya negalima vartoti su vaistais, kurių sudėtyje yra:

- **tenofoviro alafenamido;**
- **tenofoviro dizoproksilio;**
- **lamivudino;**
- **adefoviro dipivoksilio.**

→ Jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, **pasakykite gydytojui.**

Kitų tipų vaistai

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate:

- **priešgrybelinių vaistų**, vartojamų grybelinei infekcijai gydyti, tokių, kaip:
 - ketokonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas, pozakonazolas ir flukonazolas;
- **antibiotikų**, vartojamų bakterinėms infekcijoms, įskaitant tuberkuliozę, gydyti, tokių, kaip:
 - rifabutinas, klaritromicinas ir telitromicinas;
- **antidepresantų**, vartojamų depresijai gydyti:
 - vaistų, kurių sudėtyje yra trazodono ar escitalopramo;
- **raminamųjų ir migdomųjų vaistinių preparatų**, vartojamų nerimui gydyti:
 - buspirono, klorazepato, diazepamo, estazolamo, flurazepamo, zolpidemo ir lorazepamo;

- **imunosupresantų**, vartojamų organizmo imuniniam atsakui kontroliuoti po transplantacijos, tokių, kaip:
 - ciklosporinas, sirolimuzas ir takrolimuzas;
 - **kortikosteroidų**, įskaitant:
 - betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną.
 Šie vaistai vartojami alergijų, astmos, uždegiminių žarnų ligų, uždegiminių odos, akių, sąnarių bei raumenų ir kitų uždegiminių ligų gydymui. Šie vaistai paprastai vartojami per burną, įkvepiami, suleidžiami arba vartojami ant odos ar į akį. Jeigu negali būti taikomos alternatyvos, minėtų vaistų turi būti vartojama tik atlikus medicininį įvertinimą ir Jūsų gydytojui atidžiai stebint, ar nepasireikš kortikosteroidų šalutinis poveikis.
 - **vaistų cukriniam diabetui gydyti:**
 - metformino;
 - **kontraceptinių tablečių**, vartojamų nėštumui išvengti;
 - **vaistų nuo erekcijos disfunkcijos**, vartojamų impotencijai gydyti, tokių, kaip:
 - sildenafilis, tadalafilis ir vardenafilis;
 - **vaistų širdies būklėms gydyti**, tokių, kaip:
 - digoksinas, dizopiramidas, flekainidas, lidokainas (injekcinis), meksiletinas, propafenonas, metoprololis, timololis, amlodipinas, diltiazemas, felodipinas, nikardipinas, nifedipinas ir verapamilis;
 - **vaistų, vartojamų plautinei arterinei hipertenzijai gydyti:**
 - bozentano ir tadalafilio;
 - **antikoagulantų**, vartojamų kraujo krešulių susidarymui išvengti ir jiems gydyti, tokių, kaip:
 - apiksabanas, edoksabanas, rivaroksabanas ir varfarinas;
 - **bronchus plečiančių preparatų**, vartojamų astmai ir kitiems su plaučiais susijusiems sutrikimams gydyti:
 - salmeterolio;
 - **cholesterolio kiekį mažinančių vaistų**, tokių, kaip:
 - atorvastatinas ir pitavastatinas;
 - **vaistų podagrai gydyti:**
 - kolchicino;
 - **antitrombocitinių vaistų**, vartojamų kraujo krešulių rizikai sumažinti, tokių, kaip:
 - klopidoogrelis;
 - **vaistų arba geriamųjų papildų, kurių sudėtyje yra mineralinių medžiagų (pvz., magnio, aliuminio, kalcio, geležies, cinko)**, tokių, kaip:
 - mineralų papildai, vitaminai (įskaitant multivitaminus), antacidiniai ir vidurių laisvinamieji vaistai.
- Jei vartojate vaistų, geriamųjų papildų, antacidinių arba vidurių laisvinamųjų vaistų, kurių sudėtyje yra mineralinių medžiagų (pvz., magnio, aliuminio, kalcio, geležies, cinko), vartokite juos likus ne mažiau kaip 4 valandoms iki Genvoya vartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po Genvoya vartojimo.
- Jeigu vartojate šiuos arba bet kuriuos kitus vaistus, pasakykite gydytojui. Nenutraukite gydymo prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- **Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti.** Nėščioms moterims negalima vartoti Genvoya. Nėštumo metu šio vaisto kiekis kraujyje gali sumažėti, dėl to jis gali nustoti tinkamai veikti.
- Genvoya vartojimo laikotarpiu **naudokite veiksmingą kontracepcijos metodą.**
- **Nežindykite gydymo Genvoya metu.** Tai būtina dėl to, kad kai kurios veikliosios šio vaisto medžiagos patenka į gydomos moters pieną. Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms

moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite **kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju**.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Genvoya gali sukelti svaigulį. Jeigu vartojant Genvoya Jums svaigsta galva, negalima vairuoti ar važiuoti dviračiu ir valdyti mechanizmų.

Genvoya sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik **neturi reikšmės**.

Genvoya sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

→ Jeigu Jums tinka bent vienas iš šių punktų, **pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Genvoya**.

3. Kaip vartoti Genvoya

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Genvoya tabletės būna dviejų stiprumų. Gydytojas išrašys Jūsų amžiui ir svoriui tinkamų tablečių.

Rekomenduojama dozė yra:

suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams, sveriantiems mažiausiai 25 kg: po vieną tabletę per parą, su maistu (po vieną 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletę);

2 metų ir vyresniems vaikams, sveriantiems mažiausiai 14 kg, bet mažiau kaip 25 kg: po vieną tabletę per parą, su maistu (po vieną 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletę).

Dėl kartoaus skonio rekomenduojama tabletės nekramtyti ir nesmulkinti.

Jeigu Jums sunku nuryti visą tabletę, ją galima padalyti per pusę. Išgerkite abi tabletės puses vieną po kitos, kad suvartotumėte visą dozę. Nelaikykite padalytos tabletės.

90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletės vagelė skirta tik padėti perlaužti tabletę, jei Jūsų vaikui sunku nuryti ją visą.

Visada vartokite gydytojo rekomenduojamą vaisto dozę. Taip bus užtikrinamas visiškas vaisto veiksmingumas ir bus mažesnė atsparumo vaistui išsivystymo galimybė. Nekeiskite dozės, nebent taip paskyrė gydytojas.

Negalima vartoti antacidinių vaistų arba multivitaminų vienu metu su Genvoya. Jeigu vartojate vaistų, geriamųjų papildų, antacidinių arba vidurių laisvinamųjų vaistų, kurių sudėtyje yra mineralinių medžiagų (pvz., magnio, aliuminio, kalcio, geležies, cinko), vartokite juos likus ne mažiau kaip 4 valandoms iki Genvoya vartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po Genvoya vartojimo.

Jei Jums atliekama dializė, Genvoya paros dozę suvartokite po dializės.

Ką daryti pavartojus per didelę Genvoya dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte didesnę už rekomenduojamą Genvoya dozę, Jums gali padidėti šio vaisto šalutinio poveikio pasireiškimo rizika (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*).

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią ligoninės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite buteliuką su tabletėmis, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokius vaistus Jūs vartojote.

Pamiršus pavartoti Genvoya

Svarbu nepraleisti nė vienos Genvoya dozės.

Jeigu praleidote dozę:

- **jeigu tai pastebėjote praėjus ne daugiau kaip 18 valandų** nuo įprasto Genvoya vartojimo laiko, išgerkite tabletę kiek galima greičiau. Visada gerkite tabletę su maistu. Kitą vaisto dozę vartokite įprastu metu.
- **jeigu tai pastebėjote praėjus 18 arba daugiau valandų** nuo įprasto Genvoya vartojimo laiko, praleistos dozės nevartokite. Palaukite ir suvartokite kitą dozę su maistu, įprastu laiku.

Jeigu per 1 valandą po to, kai išgėrėte Genvoya, vėmėte, turite suvartoti dar vieną Genvoya tabletę su maistu.

Nustojus vartoti Genvoya

Nenustokite vartoti Genvoya prieš tai nepasitarę su gydytoju. Nustojus vartoti Genvoya, gali labai pasikeisti Jūsų organizmo atsakas į būsimą gydymą. Jei dėl kokios priežasties gydymas Genvoya nutraukiamas, pasitarkite su gydytoju prieš vėl pradėdami vartoti Genvoya tabletes.

Kai lieka nedaug Genvoya, įsigykite daugiau iš gydytojo arba vaistininko. Tai labai svarbu, nes net trumpą laiką nustojus vartoti šį vaistą, viruso kiekis gali pradėti didėti. Ši liga gali tapti atsparesnė gydymui.

Jeigu sergate ir ŽIV infekcija, ir hepatitu B, labai svarbu nenutraukti gydymo Genvoya nepasitarus su gydytoju. Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus kelis mėnesius po gydymo nutraukimo.

Nerekomenduojama nutraukti gydymo pacientams, kuriems yra toli pažengusi kepenų liga ar cirozė, nes dėl to gali paūmėti hepatitas, kuris gali kelti pavojų gyvybei.

→ **Nedelsdami pasakykite gydytojui** apie naujus ar neįprastus simptomus, pasireiškusius nutraukus gydymą, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatitu B.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas sunkus šalutinis poveikis: nedelsdami pasakykite gydytojui

- **Bet kokie uždegimo arba infekcijos požymiai.** Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistinėmis infekcijomis (infekcijomis, pasireiškiančios žmonėms, kurių nusilpusi imuninė sistema), pradėjus ŽIV gydymą netrukus gali atsirasti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda gerėjant organizmo imuniniam atsakui, kuris leidžia organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galbūt buvo organizme be pastebimų simptomų.

- Pradėjus vartoti vaistus ŽIV infekcijai gydyti, taip pat gali pasireikšti **autoimuniniai sutrikimai**, kai imuninė sistema puola sveikus organizmo audinius. Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti, nuo gydymo pradžios praėjus daug mėnesių. Stebėkite, ar nepasireiškė bet kokie infekcijos simptomai ar kiti simptomai, pvz.:
 - raumenų silpnumas;
 - silpnumas, prasidedantis plaštakose bei pėdose ir plintantis link liemens;
 - palpitacijos (stiprus juntamas širdies plakimas), drebulys ar padidėjęs aktyvumas.

→ Jeigu pastebėjote pirmiau aprašytą šalutinį poveikį, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Labai dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- pykinimas

Dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nenormalūs sapnai
- galvos skausmas
- svaigulys
- viduriavimas
- vėmimas
- pilvo skausmas
- pilvo pūtimas (*dujų susikaupimas*)
- išbėrimas
- nuovargis

Nedažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (*anemija*)
- mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti (pacientams, kurie yra sirgę depresija arba turėję psichikos sveikatos problemų), depresija
- virškinimo sutrikimai, pasireiškiantys diskomfortu po valgio (*dispepsija*)
- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės sutinimas (*angioneurozinė edema*)
- niežulys (*niežėjimas*)
- dilgėlinė (*urtikarija*)

→ Jeigu bet kuris šalutinis poveikis tampa sunkus, pasakykite gydytojui.

Kitas poveikis, kuris gali pasireikšti gydant ŽIV

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

- **Poveikis kaulams.** Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, pvz., Genvoya, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama *kaulų nekroze* (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti ilgalaikis tokio tipo vaisto vartojimas, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, labai nusilpusi imuninė sistema ir antsvoris. Kaulų nekrozės požymiai yra šie:
 - sąnarių sustingimas,
 - sąnarių (ypač klubų, kelių ir pečių) gėla ir skausmas,
 - judėjimo sutrikimas.

→ Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite savo gydytojui.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai

kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Genvoya

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Genvoya sudėtis

Veikliosios medžiagos yra elvitegraviras, kobicistatas, emtricitabinas ir tenofoviras alafenamidas.

- Kiekvienoje Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg elvitegraviro, 150 mg kobicistato, 200 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido fumarato, kas atitinka 10 mg tenofoviro alafenamido.
- Kiekvienoje Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg elvitegraviro, 90 mg kobicistato, 120 mg emtricitabino ir tenofoviro alafenamido fumarato, kas atitinka 6 mg tenofoviro alafenamido.

Pagalbinės medžiagos

Tabletės šerdis:

laktozė (monohidrato pavidalu), mikrokristalinė celiuliozė (E460), kroskarmeliozės natrio druska, hidroksipropilceliuliozė (E463), silicio dioksidas (E551), natrio laurilsulfatas, magnio stearatas.

Plėvelė:

polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), polietilenglikolis (E1521), talkas (E553B), geltonasis geležies oksidas (E172), indigokarmino aliuminio dažalas (E132 – tik 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletėje), juodasis geležies oksidas (E172 – tik 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletėje).

Genvoya išvaizda ir kiekis pakuotėje

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg yra žalia, kapsulės formos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje – skaičius „510“.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg yra žalia, kapsulės formos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GSI“, o kitoje pusėje yra vagelė.

Genvoya tiekiamas buteliukuose po 30 tablečių (su silikagelio sausikliu, kurį reikia laikyti buteliuke, kad apsaugotų tabletes). Silikagelio sausiklis yra atskirame paketėlyje arba dėžutėje; negalima jo praryti.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių ir išorinės dėžutės, kuriose yra 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 40 31 631 18 00

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.