

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg apvalkotās tabletes

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 150 mg elvitegravīra (*elvitegravir*), 150 mg kobicistata (*cobicistat*), 200 mg emtricitabīna (*emtricitabine*) un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 10 mg tenofovīra alafenamīda (*tenofovir alafenamide*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 58 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 90 mg elvitegravīra (*elvitegravir*), 90 mg kobicistata (*cobicistat*), 120 mg emtricitabīna (*emtricitabine*) un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 6 mg tenofovīra alafenamīda (*tenofovir alafenamide*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 35 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg apvalkotās tabletes

Zaļa kapsulas formas apvalkotā tablete, tās izmērs ir 19 mm x 8,5 mm, ar iespiestu uzrakstu „GSI” vienā tabletes pusē un „510” otrā tabletes pusē.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg apvalkotās tabletes

Zaļa kapsulas formas apvalkotā tablete, tās izmērs ir 16 mm x 7 mm, ar iespiestu uzrakstu „GSI” vienā tabletes pusē un dalījuma līniju otrā tabletes pusē.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Genvoya ir paredzēts, lai ārstētu cilvēka imūndeficīta vīrusa-1 (HIV-1) infekciju bez jebkādam zināmām mutācijām, kas nosaka rezistenci pret jebkuru no integrāzes inhibitoru klases zālēm, emtricitabīnu vai tenofovīru pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem vecumā no 2 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 14 kg.

Skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Devas

Pieaugušie un pediatriskie pacienti ar ķermeņa masu vismaz 25 kg.

Viena 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablete reizi dienā kopā ar uzturu.

Pediatriskie pacienti vecumā no 2 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 14 kg, bet mazāk par 25 kg.

Viena 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tablete reizi dienā kopā ar uzturu.

Ja pacients izlaidis Genvoya devas lietošanu 18 stundu laikā kopš paredzētā lietošanas laika, pacientam jālieto Genvoya deva, cik ātri vien iespējams kopā ar uzturu, un tad jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam plānam. Ja pacients izlaidis Genvoya devas lietošanu un ir pagājušas vairāk nekā 18 stundas kopš paredzētā lietošanas laika, pacientam deva ir jāizlaiž un jāatsāk nākamo devu lietošana atbilstoši parastajam plānam.

Ja 1 stundas laikā pēc Genvoya lietošanas pacientam sākas vemšana, jālieto otra tablete.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešama Genvoya devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nav nepieciešama Genvoya devas pielāgošana pieaugušajiem vai pusaudžiem (vecumā no 12 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg), kam paredzamais kreatinīna klīrenss (CrCl) ir ≥ 30 ml/min. Genvoya lietošana ir jāpārtrauc pacientiem, kam ārstēšanas laikā paredzamais CrCl kļūst mazāks par 30 ml/min (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Genvoya devas pielāgošana nav nepieciešama pieaugušajiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl < 15 ml/min), kam veic hronisku hemodialīzi; tomēr parasti ir jāizvairās no Genvoya lietošanas šiem pacientiem, bet to var lietot, ja tiek uzskatīts, ka iespējamais ieguvums ir lielāks par iespējamo risku (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Hemodialīzes dienās Genvoya ir jālieto pēc hemodialīzes procedūras beigām.

Jāizvairās lietot Genvoya pacientiem ar paredzamo CrCl ≥ 15 ml/min un < 30 ml/min vai < 15 ml/min, kam netiek veikta hroniska hemodialīze, jo Genvoya drošums šajā populācijā nav noteikts.

Dati nav pieejami, lai sniegtu ieteikumus par devām bērniem vecumā līdz 12 gadiem ar nieru darbības traucējumiem vai bērniem vecumā līdz 18 gadiem, kam ir nieru slimība beigu stadijā.

Aknu darbības traucējumi

Nav nepieciešama Genvoya devas pielāgošana pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidējiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Genvoya lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas); tāpēc pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Genvoya lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Genvoya drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem vai ar ķermeņa masu < 14 kg, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Genvoya tabletes jālieto reizi dienā, perorāli, kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Rūgtās garšas dēļ apvalkoto tableti nav ieteicams sakošļāt vai sasmalcināt. Ja pacients nevar norīt veselu tableti, tableti var sadalīt uz pusēm un abas tabletes daļas norīt vienu pēc otras, pārliedzinoties, ka ir nekavējoties ieņemta pilna deva.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kuru klīrenss ir galvenokārt atkarīgs no CYP3A metabolisma un kuru koncentrācijas paaugstināšanās plazmā ir saistīta ar nopietnām vai dzīvībai bīstamām nevēlamām blakusparādībām. Tāpēc Genvoya nedrīkst lietot vienlaicīgi ar šādām, bet ne tikai, zālēm (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu):

- alfa 1-adrenoreceptoru antagonisti: alfuzosīns;
- antiaritmiskie līdzekļi: amiodarons, hinidīns;
- melno rudzu graudu alkaloīdu atvasinājumi: dihidroergotamīns, ergometrīns, ergotamīns;
- kuņģa-zarnu trakta motoriku veicinoši līdzekļi: cisapīds;
- HMG Co-A reduktāzes inhibitori: lovastatīns, simvastatīns;
- lipīdus modificējošs līdzeklis: lomitapīds;
- neiroleptiskie/antipsihotiskie līdzekļi: pimozīds, lurazidons;
- PDE-5 inhibitori: sildenafilis pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai;
- nomierinošie/miega līdzekļi: perorāli lietots midazolāms, triazolāms.

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP3A induktori, jo iespējams viroloģiskās atbildes reakcijas zudums un rezistences veidošanās pret Genvoya. Tāpēc Genvoya nedrīkst lietot vienlaicīgi ar šādām, bet ne tikai, zālēm (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu):

- antikonvulsanti: karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns;
- antimikobakteriāli līdzekļi: rifampicīns;
- augu izcelsmes zāles: asinszāle (*hypericum perforatum*).

Vienlaicīga lietošana ar dabigatrāna eteksilātu, P-glikoproteīna (P-gp) substrātu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti ar HIV un B vai C hepatīta vīrusa vienlaicīgu infekciju

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatīta infekciju, kas tiek ārstēti ar pretretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un, iespējams, letālu aknu nevēlamo blakusparādību risks.

Genvoya drošums un efektivitāte pacientiem, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV-1 un C hepatīta vīrusu (HCV), nav pierādīta.

Tenofovīra alafenamīds ir aktīvs pret B hepatīta vīrusu (HBV). Genvoya terapijas pārtraukšana pacientiem, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV, var būt saistīta ar smagu, akūtu hepatīta paasinājumu. Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV, kuri pārtrauc Genvoya lietošanu, stingri jāuzrauga, veicot gan klīnisku, gan laboratorisku novērošanu vismaz vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Aknu slimība

Genvoya drošums un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgām aknu slimībām nav pierādīta.

Pacientiem ar iepriekš pastāvošiem aknu darbības traucējumiem, tostarp hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy, CART*) laikā biežāk rodas aknu darbības novirzes, un tāpēc šie pacienti jāuzrauga atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem ir vērojamas aknu slimības pasliktināšanās pazīmes, jāapsver īslaicīgas vai pilnīgas ārstēšanas pārtraukšanas nepieciešamība.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

Nukleoz(t)īdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktātēmija, hiperlipāzēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleoz(t)īdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobakteriālas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Ziņots arī par imūnsistēmas reaktivācijas izraisītiem autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), tomēr ziņotais laiks līdz šādu traucējumu sākumam var būt atšķirīgs, un šie notikumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Oportūnistiskas infekcijas

Pacientiem, kuri saņem Genvoya vai kādu citu pretretrovīrusu terapiju, vēl aizvien var rasties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas komplikācijas, tādēļ viņiem jāatrodas ar HIV saistītu slimību ārstēšanā pieredzējušu ārstu stingrā klīniskā uzraudzībā.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši CART, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Nefrotoksicitāte

Pēc zāļu reģistrācijas ziņots par nieru darbības traucējumiem, tostarp akūtu nieru mazspēju un proksimālu nieru tubulopātiju, lietojot tenofovīra alafenamīdu saturošas zāles. Nevar izslēgt iespējamu nefrotoksicitātes risku, kas rodas no hroniskas tenofovīra iedarbības mazās devās, tenofovīra alafenamīda lietošanas dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pirms Genvoya terapijas vai uzsākot to, ieteicams visiem pacientiem novērtēt nieru darbību un klīniski atbilstoši uzraudzīt to visiem pacientiem arī terapijas laikā. Pacientiem, kuriem rodas klīniski nozīmīga nieru darbības pasliktināšanās vai ir proksimālās nieru tubulopātijas pazīmes, jāapsver Genvoya lietošanas pārtraukšana.

Pacienti ar nieru slimību beigu stadijā, kam veic hronisku hemodialīzi

Parasti būtu jāizvairās no Genvoya lietošanas pieaugušajiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl < 15 ml/min), kam veic hronisku hemodialīzi, bet var lietot šiem pacientiem, ja iespējamais ieguvums pārsniedz iespējamo risku (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pētījumā ar Genvoya HIV-1 inficētiem pieaugušajiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl < 15 ml/min), kuriem tika veikta hroniska hemodialīze, efektivitāte saglabājās 48 nedēļas, taču emtricitabīna iedarbība bija ievērojami lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Lai gan netika identificētas jaunas drošuma problēmas, palielinātas emtricitabīna iedarbības ietekme nav noskaidrota (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

Dažas zāles nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Genvoya (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Genvoya nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām pretretrovīrusu zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Genvoya nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu, tenofovīra disoprosilu, lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu, ko lieto HBV infekcijas ārstēšanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kontracepcijas prasības

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto vai nu hormonālās kontracepcijas līdzeklis, kas satur vismaz 30 µg etinilestradiola un progestagēnu drospirenonu vai norgestimātu, vai arī jālieto alternatīva uzticama kontracepcijas metode (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu). Genvoya vienlaicīga lietošana ar perorālās kontracepcijas līdzekļiem, kas satur citus progestagēnus nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pēc vienlaicīgas lietošanas ar Genvoya sagaidāma drospirenona koncentrācijas palielināšanās plazmā, un iespējamās hiperkaliēmijas dēļ ieteicama klīniskā uzraudzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Ir pierādīts, ka ārstēšana ar kobicistatu un elvitegravīru grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī izraisa elvitegravīra iedarbības samazināšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Kobicistata līmenis samazinās un tā pastiprinošā iedarbība var nebūt pietiekoša. Elvitegravīra iedarbības būtiska samazināšanās var izraisīt viroloģisku neveiksmi un paaugstinātu HIV infekcijas pārnesšanas risku no mātes bērnam. Tāpēc terapiju ar Genvoya nedrīkst uzsākt grūtniecības laikā, un sievietēm, kurām Genvoya terapijas laikā iestājas grūtniecība, ir jāpāriet uz alternatīvu terapijas shēmu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pacientiem vecumā no 3 līdz < 12 gadiem, kuri pētījumā GS-US-292-0106 48 nedēļas saņēma Genvoya, ziņots par mugurkaula un visa ķermeņa (mazāk galvas) kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) samazināšanos ($\geq 4\%$) (skatīt 4.8. un 5.1 apakšpunktu). KMB izmaiņu ilgtermiņa ietekme uz augošiem

kauliem, tai skaitā lūzumu risku, nav noskaidrota. Lai izlemtu par atbilstošu uzraudzību ārstēšanas laikā, ieteicama multidisciplināra pieeja.

Palīgvielas

Genvoya satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Genvoya nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām pretretrovīrusu zālēm. Tāpēc nav norādīta informācija par zāļu mijiedarbību ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem (ieskaitot PI un nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus [NNRTI]) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Genvoya nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kas satur tenofovīra alafenamīdu, tenofovīra disoproksilu, lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu, ko lieto HBV infekcijas ārstēšanai.

Elvitegravīrs

Elvitegravīrs galvenokārt metabolizējas ar CYP3A starpniecību, un zāles, kas inducē vai inhibē CYP3A, var ietekmēt elvitegravīra iedarbību. Genvoya lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas inducē CYP3A, var izraisīt mazāku elvitegravīra koncentrāciju plazmā un samazināt Genvoya terapeitisko iedarbību (skatīt „Vienlaicīga lietošana kontrindicēta” un 4.3. apakšpunktu). Elvitegravīrs var inducēt CYP2C9 un/vai inducējamās uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) enzīmus, tādējādi samazinot šo enzīmu substrātu koncentrāciju plazmā.

Kobicistats

Kobicistats ir spēcīgs uz mehānismu balstīts CYP3A inhibitors un arī CYP3A substrāts. Kobicistats ir arī vājš CYP2D6 inhibitors, un tā metabolizēšanās nelielā apjomā norit ar CYP2D6 starpniecību. Zāles, kas inhibē CYP3A, var samazināt kobicistata klīrensu, tādēļ palielinās kobicistata koncentrācija plazmā. Zāles, kuru aktīvais(-ie) metabolīts(-i) tiek iegūts(-i) ar CYP3A enzīma palīdzību, var izraisīt šī(-o) aktīvā(-o) metabolīta(-u) koncentrācijas samazināšanos plazmā.

Būtiskam kopējās iedarbības pieaugumam, lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, visvairāk pakļautas zāles, kas galvenokārt atkarīgas no CYP3A metabolisma un kam ir izteikts pirmā loka metabolisms (skatīt „Vienlaicīga lietošana kontrindicēta” un 4.3. apakšpunktu).

Kobicistats ir šādu transportieru inhibitors: P-gp, krūts vēža rezistences proteīns (*breast cancer resistance protein*, BCRP), organisko anjonu transporta polipeptīds (OATP) 1B1 un OATP1B3. Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ir P-gp, BCRP, OATP1B1 vai OATP1B3 substrāti, var izraisīt šo zāļu koncentrācijas palielināšanos plazmā.

Emtricitabīns

In vitro un zāļu farmakokinētiskās mijiedarbības klīniskajos pētījumos pierādīts, ka CYP mediētas mijiedarbības potenciāls starp emtricitabīnu un citām zālēm ir neliels. Emtricitabīna vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas eliminējas aktīvas tubulārās sekrēcijas ceļā, var izraisīt emtricitabīna un/vai vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrācijas palielināšanos. Zāles, kas pavājina nieru darbību, var izraisīt emtricitabīna koncentrācijas palielināšanos.

Tenofovīra alafenamīds

Tenofovīra alafenamīdu transportē P-gp un BCRP. Zāles, kas spēcīgi ietekmē P-gp un BCRP aktivitāti, var izmainīt tenofovīra alafenamīda uzsūkšanos. Tomēr, lietojot vienlaicīgi ar Genvoya sastāvā ietilpstošo kobicistatu, kobicistats nodrošina gandrīz maksimālu P-gp inhibīciju, kas izraisa palielinātu tenofovīra alafenamīda pieejamību ar tādu kopējo iedarbību, kas līdzīga kā pēc atsevišķi lietota tenofovīra alafenamīda 25 mg devā. Tādējādi pēc Genvoya lietošanas nav paredzama tenofovīra alafenamīda kopējās iedarbības tālāka pastiprināšanās, lietojot kombinācijā ar citu P-gp un/vai BCRP inhibitoru (piem., ketokonazolu). Pamatojoties uz *in vitro* pētījuma datiem, nav paredzams, ka vienlaicīga tenofovīra alafenamīda un ksantīna oksidāzes inhibitoru (piem., febuksozāta) lietošana palielinās tenofovīra sistēmisko iedarbību *in vivo*. *In vitro* un zāļu farmakokinētiskās mijiedarbības klīniskajos pētījumos pierādīts, ka CYP mediētas mijiedarbības potenciāls starp tenofovīra alafenamīdu un citām zālēm ir neliels. Tenofovīra alafenamīds nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6 inhibitors. Tenofovīra alafenamīds nav CYP3A inhibitors vai inducētājs *in vivo*. Tenofovīra alafenamīds ir OATP substrāts *in vitro*. Pie OATP un BCRP inhibitoriem pieskaitāms ciklosporīns.

Vienlaicīga lietošana kontraindicēta

Genvoya vienlaicīga lietošana ar dažām zālēm, kas galvenokārt metabolizējas ar CYP3A starpniecību, var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā un izraisīt nopietnas vai dzīvībai bīstamas nevēlamas blakusparādības, piemēram, perifēru vazospazmu vai išēmiju (piemēram, dihidroergotamīns, ergotamīns, ergometrīns), miopātiju, ieskaitot rhabdomiolīzi (piemēram, simvastatīns, lovastatīns) vai ilgstošu vai pastiprinātu sedāciju vai elpošanas nomākumu (piemēram, perorāli lietots midazolāms vai triazolāms). Genvoya vienlaicīga lietošana ar citām zālēm, kas galvenokārt metabolizējas ar CYP3A starpniecību, piemēram, amiodaronu, lomitapīdu, hinidīnu, cisaprīdu, pimoziīdu, lurazidonu, alfuzosīnu un sildenafilu plaušu hipertensijas ārstēšanai, ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Genvoya vienlaicīga lietošana ar dažām zālēm, kas inducē CYP3A, piemēram, asinszāle (*hypericum perforatum*), rifampicīns, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns var ievērojami samazināt kobicistata un elvitegravīra koncentrāciju plazmā, tādējādi izraisot terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Citas mijiedarbības

Kobicistats un tenofovīra alafenamīds nav cilvēka UGT1A1 inhibitori *in vitro*. Nav zināms, vai kobicistats, emtricitabīns vai tenofovīra alafenamīds ir citu UGT enzīmu inhibitori.

Mijiedarbības starp Genvoya sastāvdaļām un iespējami vienlaicīgi lietotām zālēm norādītas tālāk 1. tabulā (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar „↑”, samazināšanās ar „↓”, bez izmaiņām ar „↔”). Aprakstītā mijiedarbība ir pamatota ar pētījumiem par Genvoya vai Genvoya sastāvdaļām (elvitegravīru, kobicistatu, emtricitabīnu un tenofovīra alafenamīdu), kas lietotas atsevišķi un/vai kombinācijā, vai atspoguļo iespējamo mijiedarbību, lietojot Genvoya kopā ar citām zālēm.

1. tabula. Genvoya atsevišķo sastāvdaļu un citu zāļu mijiedarbība

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Genvoya
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Pretsēnīšu līdzekļi		
Ketokonazols (200 mg divas reizes dienā)/elvitegravīrs (150 mg reizi dienā) ²	Elvitegravīrs: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ Lietojot vienlaicīgi ar Genvoya, var pieaugt ketokonazola un/vai kobicistata koncentrācija.	Lietojot kopā ar Genvoya, ketokonazola maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 200 mg dienā. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā nepieciešama piesardzība un ieteicama klīniskā uzraudzība.
Itrakonazols ³ Vorikonazols ³ Posakonazols ³ Flukonazols	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt itrakonazola, flukonazola un posakonazola koncentrācija. Lietojot vienlaicīgi ar Genvoya, var pieaugt vai samazināties vorikonazola koncentrācija.	Lietojot vienlaicīgi ar Genvoya, nepieciešama klīniskā uzraudzība. Lietojot kopā ar Genvoya, itrakonazola maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 200 mg dienā. Ieteicams veikt ieguvuma/riska attiecības novērtējumu, lai pamatotu vorikonazola un Genvoya vienlaicīgu lietošanu.
Antimikobakteriālie līdzekļi		
Rifabutīns (150 mg katru otro dienu)/elvitegravīrs (150 mg reizi dienā)/kobicistats (150 mg reizi dienā)	Vienlaicīga lietošana ar rifabutīnu, spēcīgu CYP3A induktoru, var ievērojami samazināt kobicistata un elvitegravīra koncentrāciju plazmā, tādējādi izraisot zāļu terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību. Rifabutīns: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-dezacetil-rifabutīns AUC: ↑ 525% C _{min} : ↑ 394% C _{max} : ↑ 384% Elvitegravīrs: AUC: ↓ 21% C _{min} : ↓ 67% C _{max} : ↔ Kobicistats: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔	Genvoya un rifabutīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja tomēr šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicamā rifabutīna deva ir 150 mg 3 reizes nedēļā noteiktās dienās (piemēram, pirmdien-trešdien-piektdien). Pastiprināti jāuzrauga ar rifabutīna lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības, tostarp neitropēnija un uveīts, jo ir paredzama dezacetil-rifabutīna iedarbības palielināšanās. Vēl lielāka rifabutīna devas samazināšana nav pētīta. Jāņem vērā, ka 150 mg deva divreiz nedēļā var nesniegt optimālo rifabutīna iedarbības efektu, tādējādi radot rifamicīna rezistences un ārstēšanas neveiksmes risku.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Genvoya
Pretvīrusu līdzekļi C hepatīta ārstēšanai		
Ledipasvīrs (90 mg reizi dienā)/sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā)/elvitegravīrs (150 mg reizi dienā)/kobicistats (150 mg reizi dienā)/emtricitabīns (200 mg reizi dienā)/tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā) ⁵	Ledipasvīrs: AUC: ↑ 79% C_{min}: ↑ 93% C_{max}: ↑ 65% Sofosbuvīrs: AUC: ↑ 47% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 28% Sofosbuvīra metabolīts GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔ Elvitegravīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Kobicistats: AUC: ↑ 53% C_{min}: ↑ 225% C_{max}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔	Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ledipasvīra/sofosbuvīra vai Genvoya devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Genvoya
Sofosbuvīrs (400 mg reizi dienā)/velpatasvīrs (100 mg reizi dienā)/elvitegravīrs (150 mg reizi dienā)/kobicistats (150 mg reizi dienā)/emtricitabīns (200 mg reizi dienā)/tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā) ⁵	Sofosbuvīrs: AUC: ↑ 37% C_{min}: Nav C_{max}: ↔ Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 58% C_{max}: ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↑ 50% C_{min}: ↑ 60% C_{max}: ↑ 30% Elvitegravīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Kobicistats: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 103% C_{max}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C_{min}: Nav C_{max}: ↓ 20%	Vienlaicīgas lietošanas gadījumā sofosbuvīra/velpatasvīra vai Genvoya devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Genvoya
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg reizi dienā)⁷/elvitegravīrs (150 mg reizi dienā)/kobicistats (150 mg reizi dienā)/emtricitabīns (200 mg reizi dienā)/tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā)⁵	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 27% Sofosbuvīra metabolīts GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{min}: N/A C_{max}: ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Voksilaprevīrs: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Elvitegravīrs: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 32% C_{max}: ↔ Kobicistats: AUC: ↑ 50% C_{min}: ↑ 250% C_{max}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 21%	Vienlaicīgas lietošanas gadījumā sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra un Genvoya devas pielāgošana nav nepieciešama.
Makrolīdu grupas antibakteriālie līdzekļi		
Klaritromicīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Vienlaicīga lietošana ar Genvoya var mainīt klaritromicīna un/vai kobicistata koncentrāciju.	Klaritromicīna deva jānosaka, pamatojoties uz pacienta kreatinīna klīrensu un ņemot vērā kobicistata iedarbību uz kreatinīna klīrensu un kreatinīna koncentrāciju serumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir lielāks par vai vienāds ar 60 ml/min: klaritromicīna devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir no 30 ml/min līdz 60 ml/min: klaritromicīna deva jāsamazina par 50%.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Genvoya
Telitromicīns	Nav pēģīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Vienlaicīga lietošana ar Genvoya var mainīt telitromicīna un/vai kobicistata koncentrāciju.	Lietojot vienlaicīgi ar Genvoya, ieteicama klīniskā uzraudzība.
<i>PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI</i>		
Karbamazepīns (200 mg divas reizes dienā)/elvitegravīrs (150 mg reizi dienā)/kobicistats (150 mg reizi dienā)	Vienlaicīga lietošana ar karbamazepīnu, spēcīgu CYP3A induktoru, var ievērojami samazināt kobicistata koncentrāciju plazmā. Elvitegravīrs: AUC: ↓ 69% C _{min} : ↓ 97% C _{max} : ↓ 45% Kobicistats: AUC: ↓ 84% C _{min} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 72% Karbamazepīns: AUC: ↑ 43% C _{min} : ↑ 51% C _{max} : ↑ 40% Karbamazepīna-10,11-epoksīds: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 41% C _{max} : ↓ 27%	Karbamazepīns samazina elvitegravīra un kobicistata koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt zāļu terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību. Genvoya vienlaicīga lietošana ar karbamazepīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Genvoya
KORTIKOSTEROĪDI		
Kortikosteroīdi		
Kortikosteroīdi, ko primāri metabolizē CYP3A (ieskaitot betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu).	Nav pēģīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Vienlaicīgi lietojot ar Genvoya, šo zāļu koncentrācija plazmā var palielināties, izraisot kortizola koncentrācijas samazināšanos serumā.	Genvoya un kortikosteroīdu, ko metabolizē CYP3A (piem., flutikazona propionāts vai citi inhalējamie vai nazālie kortikosteroīdi) vienlaicīga lietošana, var palielināt kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības attīstības risku, tostarp Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu. Vienlaicīga CYP3A metabolizētu kortikosteroīdu lietošana nav ieteicama, ja vien potenciālais ieguvums pacientam neatsver risku, šādā gadījumā pacientiem nepieciešama kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības novērošana. Jāapsver alternatīvu kortikosteroīdu lietošana, kas ir mazāk atkarīgi no CYP3A metabolisma, piemēram, beklometazona intranazālās vai inhalējamās zāļu formas, jo īpaši lietojot ilgstoši. Lai vienlaicīgi lietotu uz ādas lietojamus kortikosteroīdus, kas ir jutīgi pret CYP3A inhibīciju, skatīt kortikosteroīda izrakstīšanas informāciju par stāvokļiem vai lietošanu, kas pastiprina tā sistēmisko uzsūkšanos.
ZĀLES vai PERORĀLI LIETOJAMI UZTURA BAGĀTINĀTĀJI, KAS SATUR POLIVALENTUS KATJONUS (piemēram, Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Magniju/alumīniju saturoša antacīda suspensija (20 ml vienreizējā deva)/elvitegravīrs (50 mg vienreizējā deva)/ritonavīrs (100 mg vienreizējā deva)	Elvitegravīrs (antacīda suspensija pēc ± 2 stundām): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravīrs (vienlaicīga lietošana): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47% Lietojo ar vienlaicīgi ar antacīdiem, elvitegravīra koncentrācija plazmā pazeminās; to izraisa lokālu kompleksu veidošanās kuņģa-zarnu traktā, nevis kuņģa pH pārmaiņas.	Ieteicams ievērot vismaz 4 stundu starplaiku starp Genvoya un antacīdu, zāļu vai perorāli lietojamu uztura bagātinātāju, kas satur polivalentos katjonus, lietošanu. Informāciju par citiem skābi mazinošiem līdzekļiem (piemēram, H₂-receptoru antagonisti un protonu sūkņa inhibitori) skatīt Pētījumi, kas veikti ar citām zālēm.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Genvoya
Kalciju vai dzelzi saturoši uztura bagātinātāji (ieskaitot multivitamīnus) Citi katjonus saturoši antacīdi Katjonus saturoši laksatīvie līdzekļi Sukralfāts Buferētas zāles	Nav pēģīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. LietoĶot vienlaicīgi ar antacīdiem, zālēm vai uztura bagātinātājiem, kas satur polivalentus katjonus, paredzams, ka elvitegravīra koncentrācija plazmā pazemināsies; to izraisa lokālu kompleksu veidošanās kuņģa-zarnu traktā, nevis kuņģa pH pārmaiņas.	
PERORĀLIE PRETDIABĒTA LĪDZEKĻI		
Metformīns	Nav pēģīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. LietoĶot vienlaicīgi ar Genvoya, kobicistats atgriezeniski inhibē MATE1 un var pieaugt metformīna koncentrācija.	Pacientiē, kuri lieto Genvoya, nepieciešama rūpīga uzraudzība un metformīna devu pielāģošana.
NARKOTISKIE ANALGĒTIKI		
Metadons (80-120 mg)/elvitegravīrs (150 mg reizi dienā)/kobicistats (150 mg reizi dienā)	Metadons: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Kobicistats: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Metadona devas pielāģošana nav nepieciešama.
Buprenorfīns/naloksons (16/4 līdz 24/6 mg)/elvitegravīrs (150 mg reizi dienā)/kobicistats (150 mg reizi dienā)	Buprenorfīns: AUC: ↑ 35% C _{min} : ↑ 66% C _{max} : ↔ Naloksons: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28% Kobicistats: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Buprenorfīna/naloksona devas pielāģošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Genvoya
PERORĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Drospirenona/etinilestradiols (3 mg/0,02 mg vienreizējā deva)/kobicistats (150 mg reizi dienā)	Nav pētīta mijiedarbība ar Genvoya. <i>Paredzams</i> Drospirenona: AUC: ↑	Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu saturošām zālēm, var pieaugt drospirenona koncentrācija plazmā. Iespējamās hiperkaliēmijas dēļ ieteicama klīniskā uzraudzība.
Norgestimāts (0,180/0,215/0,250 mg reizi dienā)/etinilestradiols (0,025 mg reizi dienā)/emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds (200/25 mg reizi dienā) ⁶	Norelgestromīns: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrels: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiols: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nepieciešams ievērot piesardzību, lietojot Genvoya vienlaicīgi ar hormonālās kontracepcijas līdzekļi. Hormonālās kontracepcijas līdzeklim jāsaturs vismaz 30 µg etinilestradiola un progestagēnu drospirenonu vai norgestimātu vai pacientiem jālieto alternatīva uzticama kontracepcijas metode (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu). Ievērojama progestagēna līmeņa pieauguma ilglaicīgais efekts nav zināms.
Norgestimāts (0,180/0,215 mg reizi dienā)/etinilestradiols (0,025 mg reizi dienā)/elvitegravīrs (150 mg reizi dienā)/kobicistats (150 mg reizi dienā) ⁴	Norgestimāts: AUC: ↑ 126% C _{min} : ↑ 167% C _{max} : ↑ 108% Etinilestradiols: AUC: ↓ 25% C _{min} : ↓ 44% C _{max} : ↔ Elvitegravīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Digoksīns (0,5 mg vienreizējā deva)/kobicistats (150 mg atkārtotas devas)	Digoksīns: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41%	Lietojot digoksīnu kombinācijā ar Genvoya, ieteicams uzraudzīt digoksīna līmeni.
Dizopiramīds Flekainīds Sistēmiskais lidokaīns Meksiletīns Propafenons	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt šo antiaritmisko līdzekļu koncentrācija.	Lietojot vienlaicīgi ar Genvoya, nepieciešama piesardzība un ieteicama klīniskā uzraudzība.
ANTIHIPERTENSĪVIE LĪDZEKĻI		
Metoprolols Timolols	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt beta-blokatoru koncentrācija.	Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar Genvoya, ieteicama klīniskā uzraudzība un var būt nepieciešama devas samazināšana.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Genvoya
Amlodipīns Diltiazēms Felodipīns Nikardipīns Nifedipīns Verapamils	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt kalcija kanālu blokatoru koncentrācija.	Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar Genvoya, ieteicama terapeitiskās iedarbības un nevēlamo blakusparādību klīniskā uzraudzība.
ENDOTELĪNA RECEPTORU ANTAGONISTI		
Bosentāns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Šo zāļu un Genvoya vienlaicīga lietošana var samazināt elvitegravīra un/vai kobicistata koncentrāciju, tādējādi izraisot zāļu terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences attīstību.	Var apsvērt alternatīvu endotelīna receptoru antagonistu lietošanu.
ANTIKOAGULANTI		
Dabigatrāns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar Genvoya, var pieaugt dabigatrāna koncentrācija plazmā, radot efektu, kas līdzīgs citu spēcīgu P-gp inhibitoru izraisītajam efektam.	Genvoya vienlaicīga lietošana ar dabigatrānu ir kontrindicēta.
Apiksabāns Rivaroksabāns Edoksabāns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar Genvoya, var pieaugt DOAC koncentrācija plazmā, kas var radīt paaugstinātu asiņošanas risku.	Genvoya lietošana vienlaicīgi ar apiksabānu, rivaroksabānu vai edoksabānu nav ieteicama.
Varfarīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar Genvoya, var mainīties varfarīna koncentrācija.	Lietojot vienlaicīgi ar Genvoya, ieteicams uzraudzīt starptautisko standartizēto koeficientu (<i>international normalised ratio, INR</i>). INR jāturpina uzraudzīt arī pirmajās nedēļās pēc Genvoya terapijas pārtraukšanas.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Genvoya
<i>ANTIAGREGANTI</i>		
Klopidogrels	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Paredzams, ka klopidogrela lietošana un kobicistata vienlaicīga lietošana samazinās klopidogrela aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā, kas var mazināt klopidogrela antiagreganta darbību.	Genvoya vielaicīga lietošana ar klopidogrelu nav ieteicama.
Prasugrels	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Nav sagaidāms, ka Genvoya būtu klīniski nozīmīga ietekme uz prasugrela aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā.	Prasugrela devas pielāgošana nav nepieciešama.
<i>INHALĒJAMIE BETA-AGONISTI</i>		
Salmeterols	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Vienlaicīga lietošana ar Genvoya var palielināt salmeterola koncentrāciju plazmā un izraisīt nopietnas vai dzīvībai bīstamas nevēlamās blakusparādības.	Vienlaicīga salmeterola un Genvoya lietošana nav ieteicama.
<i>HMG CO-A REDUKTĀZES INHIBITORI</i>		
Rosuvastatīns (10 mg vienreizējā deva)/elvitegravīrs (150 mg reizi dienā)/kobicistats (150 mg reizi dienā)	Elvitegravīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rosuvastatīns: AUC: ↑ 38% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 89%	Lietojot rosuvastatīnu kopā ar elvitegravīru un kobicistatu var novērot pārejošu rosuvastatīna koncentrācijas paaugstināšanos. Lietojot rosuvastatīnu kombinācijā ar Genvoya, devas pielāgošana nav nepieciešama.
Atorvastatīns (10 mg vienreizējā deva)/elvitegravīrs (150 mg reizi dienā)/kobicistats (150 mg reizi dienā)/emtricitabīns (200 mg reizi dienā)/tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā)	Atorvastatīns: AUC: ↑160% C _{min} : N/A C _{max} : ↑132% Elvitegravīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Lietojot atorvastatīnu vienlaicīgi ar elvitegravīru un kobicistatu, var novērot atorvastatīna koncentrācijas paaugstināšanos. Atorvastatīna lietošana jāuzsāk ar mazāko iespējamo devu, un, lietojot vienlaicīgi ar Genvoya, jāveic rūpīga uzraudzība.
Pitavastatīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar elvitegravīru un kobicistatu, var pieaugt pitavastatīna koncentrācija.	Lietojot Genvoya vienlaicīgi ar pitavastatīnu, nepieciešams ievērot piesardzību.
Pravastatīns Fluvastatīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar elvitegravīru un kobicistatu, sagaidāma pārejoša šo HMG Co-A reduktāzes inhibitoru koncentrācijas paaugstināšanās.	Lietojot vienlaicīgi ar Genvoya, devu pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Genvoya
Lovastatīns Simvastatīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām.	Genvoya lietošana vienlaicīgi ar lovastatīnu vai simvastatīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
LIPĪDUS MODIFICĒJOŠI LĪDZEKĻI		
Lomitapīds	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Lomitapīda metabolisms ir lielā mērā atkarīgs no CYP3A, un tā lietošana vienlaicīgi ar Genvoya var izraisīt lomitapīda koncentrācijas palielināšanos un ievērojami paaugstināta transamināza līmeņa iespējamību.	Lietošana vienlaicīgi ar lomitapīdu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
FOSFODIESTERĀZES-5 (PDE-5) INHIBITORI		
Sildenafilīns Tadalafilīns Vardenafilīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. PDE-5 inhibitori galvenokārt metabolizējas ar CYP3A starpniecību. Lietojot vienlaicīgi ar Genvoya, var pieaugt sildenafilīna un tadalafilīna koncentrācija plazmā, tādējādi palielinot PDE-5 inhibitoru izraisīto nevēlamo blakusparādību risku.	Genvoya lietošana vienlaicīgi ar sildenafilīnu plaušu hipertensijas ārstēšanai ir kontrindicēta. Lietojot Genvoya vienlaicīgi ar tadalafilīnu plaušu hipertensijas ārstēšanai, nepieciešams ievērot piesardzību un var rasties nepieciešamība apsvērt devas samazināšanu. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar Genvoya erektilās disfunkcijas ārstēšanai, ieteicamā vienreizējā deva ir ne vairāk kā 25 mg sildenafilīna 48 stundu laikā, ne vairāk kā 2,5 mg vardenafilīna 72 stundu laikā vai ne vairāk kā 10 mg tadalafilīna 72 stundu laikā.
ANTIDEPRESANTI		
Sertralīns (50 mg vienreizējā deva)/elvitegravīrs (150 mg reizi dienā)/kobicistats (150 mg reizi dienā)/emtricitabīns (200 mg reizi dienā)/tenofovīra alafenamīds (10 mg reizi dienā) ⁵	Elvitegravīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovīra alafenamīds: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sertralīns: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Genvoya vienlaicīga lietošana neietekmē sertralīna koncentrāciju. Devas pielāgošana vienlaicīgas lietošanas gadījumā nav nepieciešama.
Tricikliskie antidepresanti (TCA) Trazodons Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI) Escitaloprāms	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var būt palielināta antidepresantu koncentrācija.	Ieteicama rūpīga antidepresanta devas titrēšana un atbildes reakcijas uzraudzība.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni. Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos¹	Ieteikumi lietošanai kopā ar Genvoya
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns Sirolīms Takrolīms	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, var pieaugt šo imūnsupresantu koncentrācija.	Lietojot vienlaicīgi ar Genvoya, ieteicama terapeitiskās iedarbības uzraudzība.
NOMIERINOŠIE/MIEGA LĪDZEKĻI		
Buspīrons Klorazepāts Diazepāms Estazolāms Flurazepāms Lorazepāms Triazolāms Zolpidēms	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Triazolāms galvenokārt metabolizējas ar CYP3A starpniecību. Vienlaicīga lietošana ar Genvoya var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā un izraisīt nopietnas vai dzīvībai bīstamas nevēlamās blakusparādības. Lietojot vienlaicīgi ar Genvoya, var būt palielināta citu benzodiazepīnu, arī diazepāma, koncentrācija. Pamatojoties uz lorazepāma ne-CYP mediātiem eliminācijas ceļiem, lietojot vienlaicīgi ar Genvoya nav paredzama ietekme uz koncentrāciju plazmā.	Vienlaicīga Genvoya un triazolāma lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Citu nomierinošo/miega līdzekļu lietošanas gadījumā var būt nepieciešama devas samazināšana un ir ieteicama zāļu koncentrācijas uzraudzība.
Perorāli lietots midazolāms (viena 2,5 mg deva)/tenofovīra alafenamīds (25 mg reizi dienā) Intravenozi lietots midazolāms (viena 1 mg deva)/tenofovīra alafenamīds (25 mg reizi dienā)	Midazolāms: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Midazolāms galvenokārt metabolizējas ar CYP3A starpniecību. Kobicistata klātbūtnes dēļ vienlaicīga lietošana ar Genvoya var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā un izraisīt nopietnas vai dzīvībai bīstamas nevēlamās blakusparādības.	Vienlaicīga Genvoya un perorālā midazolāma lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PRETPODAGRAS LĪDZEKĻI		
Kolhicīns	Nav pētīta mijiedarbība ne ar vienu no Genvoya sastāvdaļām. Vienlaicīga lietošana ar Genvoya var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.	Var būt nepieciešama kolhicīna devas samazināšana. Nav ieteicama vienlaicīga Genvoya un kolhicīna lietošana pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem.

N/A = nav attiecināms

DOAC (*direct oral anticoagulant*) = tiešas darbības iekšķīgi lietojams antikoagulants

1 Ja pieejami dati no zāļu mijiedarbības pētījumiem.

2 Šie pētījumi tika veikti ar elvitegravīru, kas bija papildināts ar ritonavīru.

3 Šīs zāles ir vienā grupā, un tām ir līdzīga iespējamā mijiedarbība.

4 Šajā pētījumā tika lietots elvitegravīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra disoprosila fumarāts.

5 Šis pētījums tika veikts, lietojot Genvoya.

6 Šis pētījums tika veikts, lietojot emtricitabīnu/tenofovīra alafenamīdu.

7 Šis pētījums tika veikts ar papildu voksilaprevīra 100 mg devu, lai sasniegtu voksilaprevīra koncentrāciju, kāda ir sagaidāma pacientiem ar HCV infekciju.

Pētījumi, kas veikti ar citām zālēm

Pamatojoties uz zāļu mijiedarbības pētījumiem, kas veikti ar Genvoya vai Genvoya sastāvdaļām, nav novērota un nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība starp Genvoya sastāvdaļām un šādām zālēm: entekavīru, famciklovīru, ribavirīnu, famotidīnu un omeprazolu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Genvoya lietošanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Nav veikti atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi par Genvoya vai šo zāļu sastāvdaļu lietošanu sievietēm grūtniecības laikā. Dati par Genvoya lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Tomēr dati par lielu skaitu (vairāk kā 1 000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda ne emtricitabīna radītas malformācijas, ne toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu atsevišķi lietota elvitegravīra, kobicistata vai emtricitabīna kaitīgu ietekmi saistītu ar auglības parametriem, grūtniecību, augļa attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību. Tenofovīra alafenamīda pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tenofovīra alafenamīda kaitīgu ietekmi uz auglības parametriem, grūtniecību vai augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ir pierādīts, ka ārstēšana ar kobicistatu un elvitegravīru grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī izraisa elvitegravīra iedarbības samazināšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Kobicistata līmenis samazinās un tā pastiprinošā iedarbība var nebūt pietiekoša. Elvitegravīra iedarbības būtiska samazināšanās var izraisīt viroloģisku neveiksmi un paaugstinātu HIV infekcijas pārvešanas risku no mātes bērnam. Tāpēc terapiju ar Genvoya nedrīkst uzsākt grūtniecības laikā, un sievietēm, kurām Genvoya terapijas laikā iestājas grūtniecība, ir jāpāriet uz alternatīvu terapijas shēmu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai elvitegravīrs, kobicistats vai tenofovīra alafenamīds izdalās cilvēka pienā. Emtricitabīns izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem novērots, ka elvitegravīrs, kobicistats un tenofovīrs izdalās pienā.

Informācija par elvitegravīra, kobicistata emtricitabīna un tenofovīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama. Tāpēc Genvoya nav ieteicams barošanas ar krūti laikā.

Lai izvairītos no HIV pārvešanas zīdānim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par Genvoya iedarbību uz fertilitāti cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda elvitegravīra, kobicistata, emtricitabīna vai tenofovīra alafenamīda ietekmi uz pārošanās vai fertilitātes parametriem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Genvoya maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar Genvoya ziņots par reiboni.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamo blakusparādību vērtējuma pamatā ir dati par Genvoya lietošanas drošumu no visiem 2. un 3. fāzes pētījumiem un pēcreģistrācijas pieredzes. Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos līdz 144. nedēļai bija slikta dūša (11%), caureja (7%) un galvassāpes (6%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā minētās nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši ķermeņa orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$).

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Sastopamības biežums	Blakusparādība
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk:	anēmija ¹
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Bieži:	neparasti sapņi
Retāk	domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājums (pacienti ar iepriekš pastāvošu depresiju vai psihiatrisku slimību), depresija ²
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	galvassāpes, reibonis
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	slikta dūša
Bieži:	caureja, vemšana, sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās
Retāk:	dispepsija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži:	izsitumi
Retāk:	angioneirotiskā tūska ^{3,4} , nieze, nātrene ⁴
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži:	nespēks

1 Šo nevēlamo blakusparādību nenovēroja Genvoya 3. fāzes klīniskajos pētījumos, bet novēroja emtricitabīna klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas pieredzē, lietojot kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm.

2 Šo nevēlamo blakusparādību nenovēroja Genvoya 3. fāzes klīniskajos pētījumos, bet novēroja elvitegravīra klīniskajos pētījumos, lietojot kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm.

3 Šo nevēlamo blakusparādību novēroja pēcreģistrācijas novērošanas laikā, lietojot emtricitabīnu saturošas zāles.

4 Šo nevēlamo blakusparādību novēroja pēcreģistrācijas novērošanas laikā, lietojot tenofovīra alafenamīdu saturošas zāles.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), tomēr ziņotais laiks līdz šādu traucējumu sākumam var būt atšķirīgs, un šie notikumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai CART iedarbībai. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kreatinīna koncentrācijas serumā izmaiņas

Kobicistats palielina kreatinīna koncentrāciju serumā, inhibējot kreatinīna tubulāro sekrēciju un neietekmējot nieru glomerulu funkciju. Genvoya klīniskajos pētījumos kreatinīna koncentrācija serumā palielinājās 2. ārstēšanas nedēļā un saglabājās konstanta līdz 144. nedēļai. Iepriekš neārstētiem pacientiem pēc 144 ārstēšanas nedēļām sākotnējā vērtība bija mainījusies vidēji par $0,04 \pm 0,12$ mg/dl ($3,5 \pm 10,6$ μmol/l). 144. nedēļā sākotnējās vērtības vidējā palielināšanās Genvoya grupā bija mazāka nekā elvitegravīra 150 mg/kobicistata 150 mg/emtricitabīna 200 mg/tenofovīra disoproksila (fumarāta) 245 mg (E/C/F/TDF) grupā (atšķirība -0,04; $p < 0,001$).

Laboratoriski nosakāmo lipīdu raksturlielumu izmaiņas

Pētījumos ar iepriekš neārstētiem pacientiem, abās ārstēšanas grupās 144. nedēļā novērota augstāka šādu lipīdu raksturlielumu koncentrācija tukšā dūšā: kopējais holesterīns, tiešais zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) un augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) holesterīns un triglicerīdi. Šo raksturlielumu pieauguma mediāna 144. nedēļā no sākumstāvokļa Genvoya grupā bija lielāka nekā E/C/F/TDF grupā ($p < 0,001$, vērtējot starp ārstēšanas grupām konstatētās atšķirības tukšā dūšā noteiktā kopējā holesterīna, tiešā ZBL un ABL holesterīna un triglicerīdu koncentrācijā). Izmaiņu mediāna (Q1, Q3), vērtējot kopējā holesterīna un ABL holesterīna attiecību 144. nedēļā no sākumstāvokļa, bija 0,2 (-0,3; 0,7) Genvoya grupā un 0,1 (-0,4; 0,6) E/C/F/TDF grupā ($p = 0,006$, vērtējot starp ārstēšanas grupām konstatētās atšķirības).

Pediatriskā populācija

Genvoya drošums tika vērtēts 48 nedēļu garumā HIV-1 inficētiem pusaudžiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem ar ķermeņa masu ≥ 35 kg ($n = 100$), bērniem vecumā no 7 līdz < 12 gadiem ar ķermeņa masu > 25 kg ($n = 52$) un bērniem vecumā no 3 līdz 9 gadiem ar ķermeņa masu no ≥ 14 līdz < 25 kg ($n = 27$). Drošuma profils pediatriskiem pacientiem, kurus ārstēja ar Genvoya, bija līdzīgs pieaugušajiem. Pēc 48 nedēļu ilgas ārstēšanas ar Genvoya ziņots par mugurkaula un visa ķermeņa (mazāk galvas) KMB samazināšanos attiecīgi par $\geq 4\%$ 2,1% (1/47) un 0,0% pusaudžu, 12,2% (6/49) un 3,9% (2/51) bērnu vecumā no 7 līdz < 12 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 25 kg, un 3,7% (1/27) un 0,0% bērnu vecumā no 3 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 14 kg līdz < 25 kg.

Citas īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Genvoya drošums 248 iepriekš neārstētiem pacientiem ($n = 6$) vai pacientiem ar vīrusu supresiju ($n = 242$), kuriem bija HIV-1 infekcija un viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi (pēc Kokrofta-Golta metodes paredzamais glomerulārās filtrācijas ātrums [$aGF\ddot{A}_{KG}$]: 30-69 ml/min) vērtēts 144 nedēļu garumā atklātā klīniskajā pētījumā (GS-US-292-0112). Genvoya drošuma raksturlielumi pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem bija līdzīgi kā pacientiem ar normālu nieru darbību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Genvoya drošums tika izvērtēts vienas grupas atklātā klīniskajā pētījumā (GS-US-292-1825) 48 nedēļas ar 55 pacientiem ar vīrusu supresiju, kuriem bija HIV-1 infekcija un nieru slimība beigu stadijā ($aGF\ddot{A}_{KG} < 15$ ml/min), un kas saņēma hronisku hemodialīzi. Netika identificētas jaunas drošuma problēmas pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kuri saņēma hronisku hemodialīzi un kas lietoja Genvoya (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV

Genvoya drošums vērtēts 72 pacientiem ar HIV/HBV vienlaicīgu infekciju, kuriem veica HIV ārstēšanu atklātā klīniskajā pētījumā (GS-US-292-1249) līdz 48. nedēļai, kad pacienti no citas pretretrovīrusu shēmas (kas ietvēra tenofovīra disoproksilu 69 no 72 pacientiem) tika pārcelti uz Genvoya. Pamatojoties uz šiem ierobežotajiem datiem, Genvoya drošuma raksturlielumi pacientiem ar HIV/HBV vienlaicīgu infekciju bija līdzīgi kā pacientiem ar HIV-1 monoinfekciju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**.

4.9. Pārdozēšana

Ja notiek pārdozēšana, jāuzrauga, vai pacientam nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšana Genvoya pārdozēšanas gadījumā ietver vispārējus uzturošus pasākumus, arī organisma stāvokļa svarīgāko rādītāju uzraudzīšanu un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu.

Tā kā elvitegravīrs un kobicistats izteikti saistās ar plazmas proteīniem, nepastāv liela iespēja, ka tos varētu lielā apmērā izdalīt ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi. Emtricitabīnu var izvadīt no organisma hemodialīzes ceļā; 3 stundas ilgā dialīzē, kas sākas 1,5 stundas laikā pēc emtricitabīna lietošanas, var izvadīt aptuveni 30% no emtricitabīna devas. Tenofovīru var efektīvi izvadīt no organisma hemodialīzes ceļā, un ekstrakcijas koeficients ir aptuveni 54%. Nav zināms, vai emtricitabīnu un tenofovīru var izvadīt ar peritoneālo dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi; pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas. ATĶ kods: J05AR18.

Darbības mehānisms

Elvitegravīrs ir HIV-1 integrāzes ķēdes pārvietošanas inhibitors (*integrase strand transfer inhibitor, INSTI*). Integrāze ir HIV-1 kodēts enzīms, kas nepieciešams vīrusu replikācijai. Integrāzes inhibīcija novērš HIV-1 DNS integrāciju saimnieka dezoksiribonukleīnskābē (DNS), bloķējot HIV-1 provīrusa veidošanos un vīrusa infekcijas izplatīšanos.

Kobicistats ir selektīvs, uz mehānismu balstīts CYP3A apakšgrupas citohroma P450 (CYP) enzīmu inhibitors. Kobicistats inhibē CYP3A mediēto metabolismu un palielina CYP3A substrātu, piemēram, elvitegravīra, sistēmisko iedarbību, ja CYP3A atkarīga metabolisma dēļ ir ierobežota biopieejamība un saīsināts eliminācijas pusperiods.

Emtricitabīns ir nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI) un 2'-deoksicitidīna nukleozīdu analogs. Emtricitabīnu fosforilē šūnu enzīmi, veidojot emtricitabīna trifosfātu. Emtricitabīna trifosfāts inhibē HIV replikāciju, ar HIV reversās transkriptāzes (RT) starpniecību iekļaujoties vīrusa DNS, izraisot DNS ķēdes pārrāvumu. Emtricitabīns darbojas pret HIV-1, HIV-2 un HBV.

Tenofovīra alafenamīds ir nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NtRTI) un tenofovīra (2'-deoksiadenozīna monofosfāta analoga) fosfonamidāta priekšzāles. Tenofovīra alafenamīds spēj iekļūt šūnās un, tā kā tam raksturīga lielāka stabilitāte plazmā un intracelulāra aktivācija, hidrolizējoties A katepsīna ietekmē, tas efektīvāk nekā tenofovīra disoproksils spēj koncentrēt tenofovīru perifēro asiņu mononukleārajās šūnās (PAMS) (arī limfocītos un citās HIV mērķšūnās) un makrofāgos. Pēc tam šūnā esošais tenofovīrs tiek fosforilēts līdz farmakoloģiski aktīvajam metabolītam tenofovīra difosfātam. Tenofovīra difosfāts inhibē HIV replikāciju, ar HIV RT starpniecību iekļaujoties vīrusa DNS un izraisot DNS ķēdes pārrāvumu. Tenofovīrs darbojas pret HIV-1, HIV-2 un HBV.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Elvitegravīrs, emtricitabīns un tenofovīra alafenamīds uzrādīja sinerģisku pretvīrusu iedarbību šūnu kultūrā. Pētījumos elvitegravīra, emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda sinerģiskā pretvīrusu iedarbība saglabājās arī kobicistata klātbūtnē.

Elvitegravīra pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijā un klīniski iegūtiem HIV-1 izolātiem tika novērtēta limfoblastoīdu šūnās, monocītu/makrofāgu šūnās un perifēro asiņu limfocītos. Elvitegravīra 50% efektīvās koncentrācijas (EC_{50}) vērtības bija robežās no 0,02 līdz 1,7 nM. Elvitegravīrs uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret HIV-1 A, B, C, D, E, F, G un O apakštipiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,1 līdz 1,3 nM) un arī pret HIV-2 (EC_{50} vērtība 0,53 nM).

Kobicistats neuzrāda pretvīrusu aktivitāti pret HIV-1, kā arī nekavē elvitegravīra, emtricitabīna vai tenofovīra pretvīrusu iedarbību.

Emtricitabīna pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijā un klīniski iegūtiem HIV-1 izolātiem tika novērtēta limfoblastoīdu šūnu līnijās, MAGI CCR5 šūnu līnijā un perifēro asiņu mononukleārajās šūnās (PAMŠ). Emtricitabīna 50% EC_{50} vērtības bija robežās no 0,0013 līdz 0,64 μ M. Emtricitabīns uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret HIV-1 A, B, C, D, E, F un G apakštipiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,007 līdz 0,075 μ M) un arī pret specifiskiem HIV-2 celmiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,007 līdz 1,5 μ M).

Tenofovīra alafenamīda pretvīrusu aktivitāte pret laboratorijas un klīniski iegūtiem HIV-1 B apakštipa izolātiem tika novērtēta limfoblastoīdu šūnu līnijās, PAMŠ, primārās monocītu/makrofāgu šūnās un CD4+-T limfocītos. Tenofovīra alafenamīda EC_{50} vērtības bija robežās no 2,0 līdz 14,7 nM.

Tenofovīra alafenamīds uzrādīja pretvīrusu aktivitāti šūnu kultūrā pret visām HIV-1 grupām (M, N un O), arī pret A, B, C, D, E, F un G apakštipiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,10 līdz 12,0 nM) un arī pret specifiskiem HIV-2 celmiem (EC_{50} vērtības robežās no 0,91 līdz 2,63 nM).

Rezistence

In vitro

Samazināta jutība pret elvitegravīru visbiežāk bija saistīta ar primārām integrāzes mutācijām T66I, E92Q un Q148R. Izolētajā šūnu kultūrā tika konstatētas arī citas integrāzes mutācijas – H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q un R263K. HIV-1 ar T66A/K, Q148H/K un N155H substitūcijām, kas bija izolētas pret raltegravīru, uzrādīja krustenisku rezistenci pret elvitegravīru.

In vitro netika novērota rezistence pret kobicistatu, jo tam nepiemīt pretvīrusu aktivitāte.

Samazināta jutība pret emtricitabīnu ir saistīta ar HIV-1 RT M184V/I mutācijām.

HIV-1 izolātiem ar samazinātu jutību pret tenofovīra alafenamīdu ir vērojama HIV-1 RT K65R mutācijas ekspresija; turklāt pārejoši novērota HIV-1 RT K70E mutācija. HIV-1 izolātiem ar K65R mutāciju ir zema līmeņa samazināta jutība pret abakavīru, emtricitabīnu, tenofovīru un lamivudīnu.

Iepriekš neārstēti pacienti

Veicot apkopoto datu analīzi, tika noteikts plazmas HIV-1 izolātu genotips ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri lietoja Genvoya 3. fāzes pētījumos GS-US-292-0104 un GS-US-292-0111 un kuriem apstiprinātas viroloģiskas neveiksmes laikā, 144. nedēļā vai agrīni pārtraucot pētījumu zāļu lietošanu bija ≥ 400 HIV-1 RNS kopiju/ml. Līdz 144. nedēļai vienu vai vairākas ar primāru rezistenci pret elvitegravīru, emtricitabīnu vai tenofovīra alafenamīdu saistītas mutācijas konstatēja HIV-1 izolātos 12 no 22 pacientiem ar izvērtējamiem genotipa datiem un sapārotiem sākotnējā stāvokļa un Genvoya terapijas neveiksmes izolātiem (12 no 866 pacientiem [1,4%]) salīdzinājumā ar 12 no 20 terapijas neveiksmes izolātiem no pacientiem ar izvērtējamiem genotipa datiem E/C/F/TDF terapijas grupā (12 no 867 pacientiem [1,4%]). HIV-1 izolātos no 12 Genvoya grupas pacientiem ar attīstījušos rezistenci konstatētās mutācijas bija RT mutācijas M184V/I (n = 11) un K65R/N (n = 2) un integrāzes mutācijas T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4),

Q148Q/R (n = 1) un N155H (n = 2). HIV-1 izolātos no 12 E/C/F/TDF grupas pacientiem ar attīstījušos rezistenci konstatētajās mutācijas bija RT mutācijas M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) un L210W (n = 1) un integrāzes mutācijas E92Q/V (n = 4) un Q148R (n = 2) un N155H/S (n = 3). Vairumā HIV-1 izolātu no abu terapijas grupu pacientiem, kuros bija konstatējamas ar rezistenci pret elvitegravīru saistītas mutācijas, bija konstatējamas gan ar rezistenci pret emtricitabīnu, gan elvitegravīru saistītas mutācijas.

Fenotipa analīzē pacientiem populācijā, kurā pētīta galīgā rezistences attīstība, HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret elvitegravīru bija 7 no 22 pacientiem (32%) Genvoya grupā un 7 no 20 pacientiem (35%) E/C/F/TDF grupā, HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret emtricitabīnu bija 8 pacientiem (36%) Genvoya grupā un 7 pacientiem (35%) E/C/F/TDF grupā. Viens pacients Genvoya grupā (1 no 22 [4,5%]) un 2 pacienti E/C/F/TDF grupā (2 no 20 [10%]) bija ar samazinātu jutību pret tenofovīru.

Pacienti ar vīrusu supresiju

Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar vīrusu nomākumu, kuriem mainīja ārstēšanas shēmu, kas ietvēra emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu un trešo līdzekli (GS-US-292-0109, n = 959), līdz 96. nedēļai konstatēja trīs HIV-1 pacientus ar attīstījušos rezistenci pret Genvoya (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q).

Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV

Klīniskā pētījumā ar HIV virusoloģiski nomāktiem pacientiem, kuri vienlaicīgi bija inficēti ar hronisku B hepatītu un 48 nedēļas saņēma Genvoya (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacienti atbilda rezistences analīzei. Šiem 2 pacientiem HIV-1 vai HBV nekonstatēja aminoskābju substitūcijas, kas saistītas ar rezistenci pret jebkādiem Genvoya komponentiem.

Krusteniskā rezistence ar HIV-1 inficētiem iepriekš neārstētiem pacientiem vai pacientiem ar vīrusu supresiju

Pret elvitegravīru rezistentajiem vīrusiem ir dažādas pakāpes krusteniskā rezistence pret INSTI raltegravīru atkarībā no mutāciju veida un skaita. Vīrusiem, kuriem raksturīga T66I/A mutāciju ekspresija, saglabā jutību pret raltegravīru, lai gan lielākā daļa citu mutāciju ir saistītas ar samazinātu jutību pret raltegravīru. Vīrusi, kuriem raksturīga rezistences pret elvitegravīru vai raltegravīru mutāciju ekspresija, saglabā jutību pret dolutegravīru.

Pret emtricitabīnu rezistenti vīrusi ar M184V/I substitūciju bija krusteniski rezistenti pret lamivudīnu, bet saglabāja jutību pret didanozīnu, stavudīnu, tenofovīru un zidovudīnu.

K65R un K70E mutācijas izraisa samazinātu jutību pret abakavīru, didanozīnu, lamivudīnu, emtricitabīnu un tenofovīru, taču šādi vīrusi saglabā jutību pret zidovudīnu.

Klīniskie dati

Iepriekš neārstēti ar HIV-1 inficēti pacienti

Pētījumos GS-US-292-0104 un GS-US-292-0111 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu Genvoya (n = 866) reizi dienā, vai 150 mg elvitegravīra/150 mg kobicistata/200 mg emtricitabīna/245 mg tenofovīra dizoproksila (fumarāta) (E/C/F/TDF) (n = 867) reizi dienā. Vidējais vecums bija 36 gadi (diapazons 18-76), 85% bija vīrieši, 57% bija ar baltu ādas krāsu, 25% bija ar melnu ādas krāsu un 10% bija aziāti. Devīnpadsmit procenti pacientu tika identificēti kā spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes. Vidējais HIV-1 RNS daudzums plazmā sākumstāvoklī bija 4,5 log₁₀ kopijas/ml (diapazons 1,3–7,0), un 23% pacientu vīrusu slodze sākumstāvoklī bija > 100 000 kopiju/ml. Vidējais CD4+ šūnu skaits sākumstāvoklī bija 427 šūnas/mm³ (diapazons 0–1 360), un 13% pacientu CD4+ šūnu skaits bija < 200 šūnu/mm³.

144. nedēļā Genvoya tika konstatēts statistisks pārkums, vērtējot spēju sasniegt HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml un salīdzinot ar E/C/F/TDF. Procentuālā atšķirība bija 4,2% (95% TI: 0,6% līdz 7,8%). Apkopotie dati par ārstēšanas iznākumu 48. un 144. nedēļā ir parādīti 3. tabulā.

3. tabula. Apkopoti dati par viroloģisko iznākumu 48. un 144. nedēļā pētījumā GS-US-292-0104 un GS-US-292-0111^{a,b}

	48. nedēļa		144. nedēļa	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml	92%	90%	84%	80%
Ārstēšanas atšķirība	2,0% (95% TI: -0,7% līdz 4,7%)		4,2% (95% TI: 0,6% līdz 7,8%)	
HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml^c	4%	4%	5%	4%
Nav datu par viroloģisko iznākumu 48. vai 144. nedēļas logā	4%	6%	11%	16%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana blakusparādības vai nāves dēļ ^d	1%	2%	1%	3%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana citu iemeslu dēļ, un pēdējos pieejamajos datos HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml ^e	2%	4%	9%	11%
Trūkst datu par laika logu, bet pētījuma zāles tika lietotas	1%	< 1%	1%	1%
Pacientu ar HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml īpatsvars (%) katrā apakšgrupā				
Vecums				
< 50 gadu	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 gadu	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Dzimums				
Vīrietis	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Sieviete	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Rase				
Melnādainais	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Nav melnādainais	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Vīrusu slodze sākumstāvoklī				
≤ 100 000 kopiju/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100 000 kopiju/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
CD4+ šūnu skaits sākumstāvoklī				
< 200 šūnu/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 šūnu/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
HIV-1 RNS < 20 kopiju/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Ārstēšanas atšķirība	0,4% (95% TI: -3,0% līdz 3,8%)		5,4% (95% TI: 1,5% līdz 9,2%)	

E/C/F/TDF = elvitegravīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovirā disoproksila fumarāts

- a 48. nedēļas logs ilga no 294. līdz 377. dienai (ieskaitot); 144. nedēļas logs ilga no 966. līdz 1049. dienai (ieskaitot).
- b Abos pētījumos pacienti tika stratificēti, pamatojoties uz HIV-1 RNS daudzumu sākumstāvoklī (≤ 100 000 kopiju/ml, > 100 000 kopiju/ml līdz ≤ 400 000 kopiju/ml vai > 400 000 kopiju/ml), CD4+ šūnu skaita (< 50 šūnu/μl, 50-199 šūnas/μl vai ≥ 200 šūnu/μl) un reģiona (ASV vai ārpus ASV).
- c Ietvēra pacientus, kuriem vīrusu slodze 48. vai 144. nedēļas logā bija ≥ 50 kopiju/ml; pacientus, kuri priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ; pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis blakusparādību (BP), nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ un kuriem ārstēšanas pārtraukšanas laikā vīrusu slodze bija ≥ 50 kopiju/ml.
- d Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu BP vai nāves dēļ jebkurā laika punktā no 1. dienas līdz laika logam, ja tā rezultātā norādītajā laika logā nav viroloģisko datu par ārstēšanu.
- e Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis BP, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, piemēram, piekrišanas atsaukšanas, novērošanas pārtraukšanas dēļ u.t.t.

Vidējais CD4+ šūnu skaita pieaugums no sākumstāvokļa līdz 48. nedēļai bija 230 šūnu/mm³ ar Genvoya ārstētajiem pacientiem un 211 šūnas/mm³ ar E/C/F/TDF ārstētajiem pacientiem (p = 0,024), un 326 šūnas/mm³ ar Genvoya ārstētajiem pacientiem un 305 šūnas/mm³ ar E/C/F/TDF ārstētajiem pacientiem (p = 0,06) līdz 144. nedēļai.

HIV-1 inficēti pacienti ar vīrusu supresiju

Randomizētajā, atklātajā pētījumā GS-US-292-0109 ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem (n = 1 436) ar vīrusu nomākumu (HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml) vērtēja efektivitāti un drošumu pārejai no terapijas ar

efavirenzu (EFV)/emtricitabīnu (FTC)/tenofovīra disopoksilu, ar FTC/tenofovīra disopoksilu plus atazanavīru (kas papildināts vai nu ar kobicistatu, vai ritonavīru) vai ar E/C/F/TDF uz terapiju ar Genvoya. Pirms iesaistīšanās pētījumā pacientiem, lietojot sākotnējo shēmu, vajadzēja būt panāktam vīrusu nomākumam (HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml), kas saglabājies stabils vismaz 6 mēnešus, un viņiem vajadzēja būt inficētiem ar HIV-1 bez mutācijām, kas būtu saistītas ar rezistenci pret kādu no Genvoya sastāvdaļām. Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 vai nu grupā, kurai sākotnējo terapiju nomainīja uz Genvoya (n = 959) vai arī grupā, kas turpināja sākotnējo pretretrovīrusu terapijas shēmu (n = 477). Pacientu vidējais vecums bija 41 gads (diapazons 21–77), 89% bija vīrieši, 67% bija ar baltu ādas krāsu un 19% bija ar melnu ādas krāsu. Vidējais CD4+ šūnu skaits sākumstāvoklī bija 697 šūnas/mm³ (diapazons 79-1 951). Pacienti tika stratificēti pēc iepriekšējās terapijas shēmas. Skrīninga brīdī 42% pacientu lietoja FTC/tenofovīra disopoksilu plus atazanavīru (terapija papildināta vai nu ar kobicistatu, vai ritonavīru), 32% pacientu lietoja E/C/F/TDF, un 26% pacientu lietoja EFV/FTC/tenofovīra disopoksilu.

Terapijas maiņa no shēmas, kas ietvēra tenofovīra disopoksilu, uz Genvoya uzrādīja labākus HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml saglabāšanas rezultātus salīdzinājumā ar sākotnējās terapijas shēmas turpināšanu (4. tabula).

4. tabula. Viroloģiskais iznākums 48.^a un 96.^b nedēļā pētījumā GS-US-292-0109

	48. nedēļa		96. nedēļa	
	Genvoya (n = 959)	Sākotnējā shēma (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Sākotnējā shēma (n = 477)
HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml	97%	93%	93%	89%
Ārstēšanas atšķirība	4,1% (95% TI: 1,6% līdz 6,7%; p < 0,001 ^c)		3,7% (95% TI: 0,4% līdz 7,0%; p < 0,017 ^c)	
HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml^d	1%	1%	2%	2%
Nav datu par viroloģisko iznākumu 48. nedēļas/ 96. nedēļas logā	2%	6%	5%	9%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana blakusparādības vai nāves dēļ ^e	1%	1%	1%	3%
Pārtraukta pētījuma zāļu lietošana citu iemeslu dēļ, un pēdējos pieejamajos datos HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml ^f	1%	4%	3%	6%
Trūkst datu par laika logu, bet pētījuma zāles tika lietotas	0%	< 1%	1%	< 1%
Pacientu ar HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml īpatsvars atkarībā no iepriekšējās terapijas shēmas				
EFV/FTC/tenofovīra disopoksils	96%	90%	90%	86%
FTC/tenofovīra disopoksils plus papildināts atazanavīrs	97%	92%	92%	88%
E/C/F/TDF	98%	97%	96%	93%

EFV = efavirenzs; FTC = emtricitabīns; E/C/F/TDF = elvitegravīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra disopoksila fumarāts

a 48. nedēļas logs ilga no 294. līdz 377. dienai (ieskaitot).

b 96. nedēļas logs ilga no 630. līdz 713. dienai (ieskaitot).

c Pārākuma testa, kurā salīdzināja viroloģiskās veiksmes īpatsvaru, P vērtība aizgūta no CMH testa, stratificējot pēc iepriekšējās terapijas shēmas (EFV/FTC/tenofovīra disopoksils, FTC/tenofovīra disopoksils plus papildināts atazanavīrs vai E/C/F/TDF).

d Ietvēra pacientus, kuriem vīrusu slodze 48. vai 96. nedēļas logā bija ≥ 50 kopiju/ml; pacientus, kuri priekšlaicīgi pārtrauca ārstēšanu efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ; pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis blakusparādību (BP), nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ un kuriem ārstēšanas pārtraukšanas laikā vīrusu slodze bija ≥ 50 kopiju/ml.

- e Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu BP vai nāves dēļ jebkurā laika punktā no 1. dienas līdz laika logam, ja tā rezultātā norādītajā laika logā nav viroloģisko datu par ārstēšanu.
- f Ietver pacientus, kuri pārtrauca ārstēšanu citu iemeslu, nevis BP, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ piemēram, piekrišanas atsaukšanas, novērošanas pārtraukšanas dēļ u.t.t.

Pacienti ar HIV-1 infekciju un viegliem vai vidējiem nieru darbības traucējumiem

Atklātajā klīniskajā pētījumā GS-US-292-0112 vērtēja Genvoya efektivitāti un drošumu 242 pacientiem ar HIV-1 infekciju un viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ_{KG}: 30–69 ml/min). Pacientiem vismaz 6 mēnešus pirms pārejas uz terapiju ar Genvoya bija bijis vīrusu nomākums (HIV-1 RNS < 50 kopiju/ml). Vidējais vecums bija 58 gadi (diapazons 24–82), 63 pacientu (26%) vecums bija ≥ 65 gadi. Septiņdesmit deviņi procenti bija vīrieši, 63% pacientu bija balta ādas krāsa, 18% pacientu bija melna ādas krāsa, un 14% pacientu bija aziāti. Trīspadsmit procenti pacientu tika identificēti kā spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes. Sākumstāvoklī 80 pacientiem (33%) aGFĀ_{KG} bija < 50 ml/min, un 162 pacientiem aGFĀ_{KG} bija ≥ 50 ml/min. aGFĀ mediāna sākumstāvoklī bija 56 ml/min. Vidējais CD4+ šūnu skaits sākumstāvoklī bija 664 šūnas/mm³ (diapazons 126–1 813).

144. nedēļā pēc terapijas maiņas uz Genvoya 83,1% pacientu (197/237 pacienti) HIV-1 RNS daudzums joprojām bija < 50 kopiju/ml.

Pētījumā GS-US-292-1825 tika izvērtēta Genvoya efektivitāte un drošums vienas grupas, atklātā klīniskajā pētījumā 55 pieaugušajiem ar HIV-1 infekciju un nieru slimību beigu stadijā (aGFĀ_{KG} < 15 ml/min), kuri pirms zāļu nomaiņas uz Genvoya vismaz 6 mēnešus saņēma hronisku hemodialīzi. Pacientiem bija vīrusu supresija (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) vismaz 6 mēnešus pirms zāļu nomaiņas uz Genvoya.

Vidējais vecums bija 48 gadi (diapazons: 23–64). Septiņdesmit seši procenti bija vīrieši, 82% bija melnās rases un 18% bija baltās rases. Piecpadsmit procenti pacientu identificēja sevi kā spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes. Vidējais CD4+ šūnu skaits sākumstāvoklī bija 545 šūnas/mm³ (diapazons: 205–1473). 48. nedēļā 81,8% (45/55 pacientu) saglabājās HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml pēc zāļu nomaiņas uz Genvoya. Pacientiem, kas nomainīja zāles uz Genvoya, netika novērotas klīniski nozīmīgas izmaiņas tukšā dūšā iegūtajos lipīdu laboratorijas testos.

Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV

Genvoya efektivitāte un drošums tika vērtēts atklātā pētījumā GS-US-292-1249 pieaugušiem pacientiem, kuri vienlaicīgi bija inficēti ar HIV-1 un hronisku B hepatītu. 69 no 72 pacientiem bija iepriekš saņēmuši tenofovīra disoproksilu saturošu pretretrovīrusu terapiju. Sākot ārstēšanu ar Genvoya, 72 pacientiem bija HIV nomākums (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) vismaz 6 mēnešus ar HBV DNS nomākumu vai bez tā un kompensēta aknu darbība. Vidējais vecums bija 50 gadi (diapazons: 28–67), 92% pacientu bija vīrieši, 69% bija baltādaini, 18% bija melnādaini un 10% bija aziāti. Vidējais sākumstāvokļa CD4+ šūnu skaits bija 636 šūnas/mm³ (diapazons: 263–1498). 86% pacientu (62/72) bija nomākts HBV (HBV DNS < 29 SV/ml) un 42% (30/72) sākumstāvoklī bija HBeAg pozitīvi.

No tiem pacientiem, kuri sākumstāvoklī bija HBeAg pozitīvi, 1/30 (3,3%) sasniedza serokonversiju uz anti-HBe 48. nedēļā. No tiem pacientiem, kuri sākumstāvoklī bija HBsAg pozitīvi, 3/70 (4,3%) sasniedza serokonversiju uz anti-HBs 48. nedēļā.

48. nedēļā 92% pacientu (66/72) saglabāja HIV-1 RNS < 50 kopijas /ml pēc pāriešanas uz Genvoya. Salīdzinot ar sākumstāvokli, vidējās izmaiņas CD4+ šūnu skaitā 48. nedēļā bija -2 šūnas/mm³. 92% pacientu (66/72 pacientiem) bija HBV DNS < 29 SV/ml, lietojot „trūkst datu = neveiksme” analīzi 48. nedēļā. No tiem 62 pacientiem, kuriem sākumstāvoklī bija HBV nomākums, 59 joprojām bija nomākums un par 3 datu nebija. No tiem 10 pacientiem, kuriem sākumstāvoklī nebija HBV nomākuma (HBV DNS ≥ 29SV/ml), 7 izveidojās nomākums, 2 bija konstatējami dati, bet par 1 datu trūka.

Klīniskie dati par Genvoya lietošanu iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV un HBV, ir ierobežoti.

Izmaiņas kaulu minerālvielu blīvuma rādītājos

Pētījumos ar iepriekš neārstētiem pacientiem Genvoya lietošana, salīdzinot ar E/C/F/TDF, tika saistīta ar mazāku kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) samazinājumu pēc DXA analīzes datiem gūžas kaulā (vidējās izmaiņas: -0,8% salīdzinājumā ar -3,4%, $p < 0,001$) un mugurkaula jostas daļā (vidējās izmaiņas: -0,9% salīdzinājumā ar -3,0%, $p < 0,001$) pēc 144 ārstēšanas nedēļām.

KMB rādītāju uzlabojumi tika konstatēti 96 nedēļas pēc pāriešanas uz Genvoya no tenofovīra disoprosilu ietverošas shēmas, salīdzinot ar uzturošo tenofovīra disoprosilu ietverošu shēmu.

Izmaiņas nieru darbības rādītājos

Pētījumos ar iepriekš neārstētiem pacientiem Genvoya lietošana tika saistīta ar zemāku ietekmi uz nieru drošuma rādītājiem (pēc 144 ārstēšanas nedēļām lietojot Kokrofta-Golta metodi paredzamā glomerulārās filtrācijas ātruma noteikšanai un proteīna un kreatinīna attiecību urīnā un pēc 96 ārstēšanas nedēļām – albumīna un kreatinīna attiecību urīnā), salīdzinot ar E/C/F/TDF (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). 144 ārstēšanas nedēļu laikā nevienam pacientam nepārtrauca Genvoya lietošanu ar terapiju saistītas renālas nevēlamas blakusparādības dēļ, salīdzinot ar 12 pacientiem, kuri pārtrauca ārstēšanu E/C/F/TDF grupā ($p < 0,001$).

Uzlabots nieru drošuma profils 96. nedēļas laikā tika uzturēts pacientiem, kuri pārgāja uz Genvoya, salīdzinot ar pacientiem, kuri turpināja lietot tenofovīra disoprosilu ietverošu shēmu.

Pediatriskā populācija

Pētījums GS-US-292-0106

Atklātajā pētījumā GS-US-292-0106 vērtēja Genvoya efektivitāti, drošumu un farmakokinētiku iepriekš neārstētiem pusaudžiem ar HIV-1 infekciju vecumā no 12 līdz < 18 gadiem ar ķermeņa masu ≥ 35 kg ($n = 50$) 1. kohortā, bērniem ar vīrusu supresiju vecumā no 7 līdz < 12 gadiem ar ķermeņa masu > 25 kg ($n = 52$) 2. kohortā un bērniem ar vīrusu supresiju vecumā no 3 līdz 9 gadiem ar ķermeņa masu no ≥ 14 līdz < 25 kg ($n = 27$) 3. kohortā.

Pacientu vidējais vecums 1. kohortā bija 15 gadi (diapazons no 12 līdz 17), 44% pacientu bija vīriešu dzimuma, 12% pacientu bija aziāti, un 88% pacientu bija ar melnu ādas krāsu. Sākmstāvoklī vidējā HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija 4,6 log₁₀ kopijas/ml, CD4+ šūnu skaita mediāna bija 456 šūnas/mm³ (diapazons: no 95 līdz 1 110), un mediānais CD4+ % bija 23% (diapazons: no 7 līdz 45%). Kopumā 22% pacientu HIV-1 RNS koncentrācija plazmā sākmstāvoklī bija $> 100\,000$ kopiju/ml.

Pēc 48 nedēļām viroloģiskās atbildes biežums pret Genvoya iepriekš neārstētiem pusaudžiem ar HIV-1 infekciju bija līdzīgs atbildes biežumam pētījumos, kuros piedalījušies iepriekš neārstēti pieaugušie ar HIV-1 infekciju. Deviņdesmit diviem procentiem (46/50) no pacientiem, kuri lietoja Genvoya, tika sasniegta HIV-1 RNS koncentrācija < 50 kopiju/ml. CD4+ šūnu skaita vidējais pieaugums 48. nedēļā no sākmstāvokļa bija 224 šūnas/mm³. Trim pacientiem 48. nedēļā bija viroloģiskā neveiksme; netika atklāta vīrusa rezistence pret Genvoya.

Pacientu vidējais vecums 2. kohortā bija 10 gadi (diapazons: no 7 līdz 11), sākmstāvoklī vidējā ķermeņa masa bija 32 kg (diapazons: no 26 līdz 58), 42% pacientu bija vīriešu dzimuma, 25% pacientu bija aziāti un 71% pacientu bija ar melnu ādas krāsu. Sākmstāvoklī CD4+ šūnu skaita mediāna bija 926 šūnas/mm³ (diapazons: no 336 līdz 1 611), un mediānais CD4+% bija 38% (diapazons: no 23 līdz 51%).

Nomainot terapiju uz Genvoya, 98% (51/52) pacientu 2. kohortā saglabājās vīrusu supresija (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) 48. nedēļā. Vidējās CD4+ šūnu skaita un procentuālās attiecības izmaiņas 48. nedēļā salīdzinājumā ar sākmstāvokli bija attiecīgi -66 šūnas/mm³ un -0,6%. Viens no 52 pacientiem atbilda kritērijiem iekļaušanai rezistences analīzes populācijā 48. nedēļā; 48. nedēļā

netika novērota nekāda negaidīti radusies rezistence pret Genvoya.

Pacientu vidējais vecums 3. kohortā bija 6 gadi (diapazons: no 3 līdz 9), sākumstāvoklī vidējā ķermeņa masa bija 19 kg (diapazons: no 15 līdz 24), 37% pacientu bija vīriešu dzimuma, 11% pacientu bija aziāti un 89% pacientu bija ar melnu ādas krāsu. Sākumstāvoklī CD4+ šūnu skaita mediāna bija 1061 šūnas/mm³ (diapazons: no 383 līdz 2401), un mediānais CD4+% bija 37% (diapazons: no 24 līdz 53%).

Nomainot terapiju uz Genvoya, 96% (26/27) pacientu 3. kohortā saglabājās vīrusu supresija (HIV-1 RNA < 50 kopijas/ml) 48. nedēļā. Vidējās CD4+ šūnu skaita un procentuālās attiecības izmaiņas 48. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija attiecīgi -179 šūnas/mm³ un 0,2%. Vienam pacientam 48. nedēļā tika novērota viroloģiska neveiksme; 48. nedēļā netika novērota nekāda negaidīti radusies rezistence pret Genvoya.

Pētījums GS-US-292-1515

Pētījumā GS-US-292-1515 Genvoya drošums un efektivitāte tika vērtēti atklātā pētījumā HIV-1 inficētiem, 12 līdz 18 gadus veciem pusaudžiem ar vīrusu supresiju un ķermeņa masu ≥ 35 kg (n = 50).

Pētāmo pacientu vidējais vecums bija 15 gadi (diapazons: 12 līdz 17 gadi), 64% bija sieviešu dzimuma un 98% bija melnās rases pārstāvji. Sākumstāvoklī CD4+ šūnu skaita mediāna bija 742 šūnas/mm³ (diapazons: no 255 līdz 1246) un mediānais CD4+% bija 34% (diapazons: no 21 līdz 53%).

Pēc pāriešanas uz Genvoya 90% (45/50) pacientu saglabājās supresija (HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml) 48. nedēļā. Vidējās CD4+ šūnu skaita un procentuālās attiecības izmaiņas 48. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija attiecīgi -43 šūnas/mm³ un -0,1%. Pieciem pacientiem līdz pētījuma beigām bija viroloģiska neveiksme; netika konstatēta fenotipiska vai genotipiska rezistence pret Genvoya.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas kopā ar uzturu pacientiem ar HIV-1 infekciju maksimālā koncentrācija plazmā elvitegravīram tika novērota aptuveni 4 stundas pēc devas lietošanas, kobicistatam - 3 stundas pēc devas lietošanas, emtricitabīnam - 3 stundas pēc devas lietošanas un tenofovīra alafenamīdam - 1 stundu pēc devas lietošanas. Elvitegravīra vidējās C_{max} , AUC_{tau} , un C_{trough} vērtības (vidējais $\pm$ SD) līdzsvara stāvoklī pacientiem ar HIV-1 infekciju bija attiecīgi $1,7 \pm 0,39$ $\mu\text{g/ml}$, $23 \pm 7,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ un $0,45 \pm 0,26$ $\mu\text{g/ml}$, kas nodrošina inhibīcijas koeficientu aptuveni 10 (C_{trough} koeficients: olbaltumvielu saistīšanas spējai pielāgotā IC_{95} vērtība HIV-1 vīrusa savvaļas tipam). Kobicistata atbilstošās vidējās C_{max} , AUC_{tau} , un C_{trough} vērtības (vidējais $\pm$ SD) līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi $1,1 \pm 0,40$ $\mu\text{g/ml}$, $8,3 \pm 3,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ un $0,05 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$, bet emtricitabīna vērtības bija $1,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, $13 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ un $0,14 \pm 0,25$ $\mu\text{g/ml}$. Tenofovīra alafenamīda vidējās C_{max} un AUC_{tau} vērtības līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi $0,16 \pm 0,08$ $\mu\text{g/ml}$ un $0,21 \pm 0,15$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Lietojot elvitegravīru kopā ar vieglu maltīti, C_{max} un AUC salīdzinājumā ar tukšā dūšā iegūtajiem rādītājiem pieauga par 22% un 36%, bet augsta tauku satura maltītes gadījumā bija attiecīgi 56% un 91%. Lietošana kopā ar vieglu maltīti neietekmēja kobicistata iedarbību, un, kaut arī augsta tauku satura maltītes gadījumā novēroja mērenu C_{max} un AUC samazināšanos par attiecīgi 24% un 18%, netika konstatētas atšķirības tā veicinošajā ietekmē uz elvitegravīra farmakoloģisko iedarbību. Lietojot emtricitabīnu ar vieglu maltīti vai augsta tauku satura maltīti, zāļu iedarbība nemainījās. Genvoya lietošana kopā ar vieglu maltīti (~400 kcal, 20% tauku) vai augsta tauku satura maltīti (~800 kcal, 50% tauku) salīdzinājumā tukšā dūšā iegūtajiem rādītājiem neietekmēja tenofovīra alafenamīda iedarbību klīniski nozīmīgā apmērā (lietojot kopā ar vieglu vai augsta tauku satura maltīti, AUC bija attiecīgi aptuveni par 15% un 18% lielāks salīdzinājumā ar to, kad zāles bija lietotas tukšā dūšā).

Izkliede

Apmēram 98-99% elvitegravīra saistās ar plazmas olbaltumvielām un diapazonā no 1 ng/ml līdz 1,6 µg/ml saistīšanās nav atkarīga no zāļu koncentrācijas. Vidējā zāļu koncentrācijas attiecība plazmā un asinīs ir 1,37.

Apmēram 97-98% kobicistata saistās ar plazmas olbaltumvielām, un vidējā zāļu koncentrācijas attiecība plazmā un asinīs ir 2.

In vitro ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistījās < 4% emtricitabīna un neatkarīgi no koncentrācijas 0,02-200 µg/ml robežās. Pie maksimālās koncentrācijas plazmā vidējā zāļu koncentrācijas attiecība plazmā un asinīs ir aptuveni 1,0 un vidējā zāļu koncentrācijas attiecība spermā un plazmā ir aptuveni 4,0.

In vitro ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistās < 0,7% tenofovīra un neatkarīgi no koncentrācijas 0,01–25 µg/ml robežās. *Ex vivo* ar cilvēka plazmas olbaltumvielām klīnisko pētījumu laikā paņemtajos paraugos saistījās aptuveni 80% tenofovīra alafenamīda.

Biotransformācija

Elvitegravīrs primāri tiek oksidatīvi metabolizēts ar CYP3A starpniecību un sekundāri glikuronizēts ar UGT1A1/3 enzīmu starpniecību. Pēc perorālas papildinātā [¹⁴C] elvitegravīra lietošanas elvitegravīrs bija dominējošā viela plazmā un veidoja apmēram 94% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas. Aromātiskie un alifātiskie hidroksilācijas vai glikuronizācijas metabolīti sastopami ļoti nelielā daudzumā, un tiem piemīt ievērojami mazāka pretvīrusu aktivitāte pret HIV-1, kas neatstāj iespaidu uz kopējo elvitegravīra pretvīrusu aktivitāti.

Kobicistats metabolizējas CYP3A (galvenais ceļš) un CYP2D6 mediētas oksidācijas ceļā (mazāk nozīmīgais ceļš) bez glikuronizācijas. Pēc perorālas [¹⁴C] kobicistata lietošanas 99% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas veidoja kobicistats neizmainītā veidā.

In vitro pētījumi liecina, ka emtricitabīns nav cilvēka CYP enzīmu inhibitors. Pēc [¹⁴C]-emtricitabīna lietošanas visa emtricitabīna deva tiek konstatēta urīnā (aptuveni 86%) un izkārnījumos (aptuveni 14%). Trīspadsmit procentus no devas konstatēja urīnā trīs iespējamo metabolītu veidā. Emtricitabīna biotransformācija ietver tiola daļas oksidēšanu, veidojot 3'-sulfoksīda diastereomērus (aptuveni 9% devas), un konjugāciju ar glikuronskābi, veidojot 2'-O-glikuronīdu (aptuveni 4% devas). Citi metabolīti netika identificēti.

Metabolisms ir galvenais tenofovīra alafenamīda eliminācijas ceļš cilvēka organismā; tādā veidā eliminējas > 80% no perorāli lietotas devas. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka tenofovīra alafenamīds A katēpsina ietekmē PAMŠ (arī limfocītos un citās HIV mērķšūnās) un makrofāgos un karboksilesterāzes-1 ietekmē hepatocītos tiek metabolizēts līdz tenofovīram (galvenais metabolīts). *In vivo* šūnās notiek tenofovīra alafenamīda hidrolīze, veidojoties tenofovīram (galvenais metabolīts), kura fosforilācijas rezultātā veidojas aktīvais metabolīts tenofovīra difosfāts. Klīniskajos pētījumos cilvēkiem perorāli lietota 10 mg tenofovīra alafenamīda deva Genvoya sastāvā nodrošināja > 4 reizes lielāku tenofovīra difosfāta koncentrāciju PAMŠ un par > 90% mazāku tenofovīra koncentrāciju plazmā, salīdzinot ar perorāli lietotu 245 mg tenofovīra disoproksila (fumarāta veidā) devu E/C/F/TDF sastāvā.

In vitro tenofovīra alafenamīdu nemetabolizē CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6. Tenofovīra alafenamīdu minimāli metabolizē CYP3A4. Lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu CYP3A inducētāju efavirenzu būtiski neietekmēja tenofovīra alafenamīda iedarbību. Pēc tenofovīra alafenamīda lietošanas [¹⁴C]-radioaktivitāte plazmā uzrādīja no laika atkarīgu profilu, un pirmajās stundās visplašāk pārstāvētais savienojums bija tenofovīra alafenamīds, bet pārējā laikā - urīnskābe.

Eliminācija

Pēc perorālas [^{14}C]elvitegravīra/ritonavīra lietošanas 94,8% devas izdalījās izkārnījumos, kas atbilda elvitegravīra hepatobiliārai izvadīšanai; 6,7% no lietotās devas izdalījās urīnā. Pēc E/C/F/TDF lietošanas mediānais elvitegravīra terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 12,9 stundas.

Pēc perorālas [^{14}C]-kobicistata lietošanas 86% devas izdalījās izkārnījumos un 8,2% devas izdalījās urīnā. Pēc E/C/F/TDF lietošanas mediānais kobicistata terminālais plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 3,5 stundas, un kobicistata iedarbība nodrošina elvitegravīra C_{trough} vērtību aptuveni 10 reižu lielākā līmenī nekā olbaltumvielu saistīšanas spējai pielāgotā IC_{95} vērtība HIV-1 vīrusa savvaļas tipam.

Emtricitabīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, visa deva tiek konstatēta urīnā (aptuveni 86%) un izkārnījumos (aptuveni 14%). Trīspadsmit procenti emtricitabīna devas konstatēja urīnā trīs metabolītu veidā. Emtricitabīna sistēmiskais klīrenss vidēji bija 307 ml/min. Pēc perorālas lietošanas emtricitabīna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 10 stundas.

Neizmainīta tenofovīra alafenamīda izvadīšana caur nierēm ir mazāk nozīmīgais ceļš, ar urīnu izvadās < 1% no devas. Tenofovīra alafenamīds galvenokārt tiek izvadīts pēc metabolizēšanas līdz tenofovīram. Tenofovīra alafenamīda un tenofovīra plazmas mediānais pusperiods ir attiecīgi 0,51 un 32,37 stundas. Tenofovīrs tiek izvadīts no organisma caur nierēm gan ar glomerulārās filtrācijas, gan aktīvas tubulārās sekrēcijas starpniecību.

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Vecums, dzimums un etniskā piederība

Nav konstatētas klīniski nozīmīgas ar kobicistatu papildinātā elvitegravīra, kobicistata, emtricitabīna vai tenofovīra alafenamīda farmakokinētikas atšķirības vīriešiem un sievietēm vai atkarībā no etniskās piederības.

Elvitegravīra, kobicistata, emtricitabīna, tenofovīra un tenofovīra alafenamīda iedarbība 24 pusaudžiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, kuri lietoja Genvoya pētījumā GS-US-292-0106, bija līdzīga kā iepriekš neārstētiem pieaugušajiem pēc Genvoya lietošanas (5. tabula).

5. tabula. Elvitegravīra, kobicistata, emtricitabīna, tenofovīra un tenofovīra alafenamīda farmakokinētika ar pretretrovīrusiem iepriekš neārstētiem pusaudžiem un pieaugušajiem

	Pusaudži vecumā no 12 līdz <18 gadiem, ≥ 35 kg					Pieaugušie				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	EVG ^e	COBI ^e	FTC ^e	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•h/ml)	23 840,1 (25,5)	8 240,8 (36,1) ^b	14 424,4 (23,9)	242,8 ^c (57,8)	275,8 (18,4)	22 797,0 (34,7)	9 459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	2 229,6 (19,2)	1 202,4 (35,0)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 113,1 (33,7)	1 450,3 (28,4)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	300,8 (81,0)	25,0 (180,0) ^d	102,4 (38,9) ^b	N/A	10,0 (19,6)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravīrs; COBI = kobicistats; FTC = emtricitabīns; TAF = tenofovīra alafenamīda fumarāts; TFV = tenofovīrs

N/A = nav attiecināms

Dati parādīti kā vidējās vērtības (%CV).

a n = 24 pusaudži

b n = 23 pusaudži

c AUC_{last}

d n = 15 pusaudži

e n = 19 pieaugušie

f n = 539 (TAF) vai 841 (TFV) pieaugušie

Vidējā elvitegravīra, kobicistata, emtricitabīna, tenofovīra un tenofovīra alafenamīda iedarbība bērniem vecumā no 8 līdz < 12 gadiem (> 25 kg; n = 23), kuri lietoja Genvoya

150 mg/150 mg/200 mg/10 mg pētījumā GS-US-292-0106, bija lielāka (20 līdz 80%) nekā vidējā iedarbība pieaugušajiem (6. tabula).

6. tabula. Elvitegravīra, kobicistata, emtricitabīna, tenofovīra un tenofovīra alafenamīda farmakokinētika bērniem (vecumā no 8 līdz < 12 gadiem, > 25 kg) un pieaugušajiem ar vīrusu supresiju

	Bērni vecumā no 8 līdz < 12 gadiem, > 25 kg					Pieaugušie				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^a	TFV ^a	EVG ^c	COBI ^c	FTC ^c	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•h/ml)	33 813,9 (57,8) ^b	15 890,7 (51,7) ^c	20 629,2 (18,9) ^b	332,9 ^d (44,8)	440,2 (20,9)	22 797,0 (34,7)	9 459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	3 055,2 (38,7)	2 079,4 (46,7)	3 397,4 (27,0)	313,3 (61,2)	26,1 (20,8)	2 113,1 (33,7)	1 450,3 (28,4)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	370,0 (118,5)	96,0 (168,7)	114,9 (24,1)	N/A	15,1 (24,9)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravīrs; COBI = kobicistats; FTC = emtricitabīns; TAF = tenofovīra alafenamīda fumarāts; TFV = tenofovīrs
N/A = nav attiecināms

Dati parādīti kā vidējās vērtības (%CV).

a n = 23 bērni

b n = 22 bērni

c n = 20 bērni

d AUC_{last}

e n = 19 pieaugušie

f n = 539 (TAF) vai 841 (TFV) pieaugušais

Vidējā elvitegravīra, kobicistata, emtricitabīna, tenofovīra un tenofovīra alafenamīda iedarbība bērniem vecumā no ≥ 2 gadiem (≥ 14 līdz < 25 kg; n = 27), kuri lietoja Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg pētījumā GS-US-292-0106, kopumā bija lielāka (mazāk nekā 2 reizes) nekā vidējā iedarbība pieaugušajiem, kuri saņēma 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg lielu Genvoya devu (7. tabula).

7. tabula. Elvitegravīra, kobicistata, emtricitabīna, tenofovīra un tenofovīra alafenamīda farmakokinētika bērniem (vecumā no ≥ 2 gadiem, ≥ 14 līdz < 25 kg) un pieaugušajiem ar vīrusu supresiju

	Bērni vecumā no ≥ 2 gadiem, ≥ 14 līdz < 25 kg					Pieaugušie				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^a	TFV ^a	EVG ^g	COBI ^g	FTC ^g	TAF ^h	TFV ^h
AUC _{tau} (ng•h/ml)	33 245,6 (46,6) ^b	14 485,2 (49,5) ^d	19 468,1 (28,9)	327,8 ^f (59,5)	334,9 (22,9)	22 797,0 (34,7)	9 459,1 (33,9)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	3 297,2 (52,2)	1 525,5 (51,7)	3 007,4 (37,8)	286,6 (72,2)	19,6 (24,1)	2 113,1 (33,7)	1 450,3 (28,4)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	277,5 (80,5) ^c	23,0 (100,2) ^e	82,5 (32,1)	N/A	11,4 (23,2)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	N/A	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravīrs; COBI = kobicistats; FTC = emtricitabīns; TAF = tenofovīra alafenamīda fumarāts; TFV = tenofovīrs

N/A = nav attiecināms

Dati parādīti kā vidējās vērtības (%CV).

a n = 27 bērni

b n = 24 bērni

c n = 22 bērni

d n = 21 bērni

e n = 18 bērni

f AUC_{last}

g n = 19 pieaugušie

h n = 539 (TAF) vai 841 (TFV) pieaugušais

Nieru darbības traucējumi

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas elvitegravīra, kobicistata, tenofovīra alafenamīda vai tenofovīra farmakokinētikas atšķirības veseliem cilvēkiem un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (paredzamais CrCl ≥ 15 ml/min un < 30 ml/min) ar kobicistatu papildināta elvitegravīra

vai tenofovīra alafenamīda 1. fāzes pētījumos. Atsevišķā 1. fāzes pētījumā tikai ar emtricitabīnu vidējā emtricitabīna sistēmiskā iedarbība bija augstāka pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (paredzētais CrCl < 30 ml/min) (33,7 µg•h/ml) nekā indivīdiem ar normālu nieru darbību (11,8 µg•h/ml). Genvoya drošums nav noteikts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (paredzētais CrCl ≥ 15 ml/min un < 30 ml/min).

Emtricitabīna un tenofovīra iedarbība 12 pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzētais CrCl < 15 ml/min), kas saņēma hronisku hemodialīzi un lietoja Genovya pētījumā GS-US-292-1825, bija nozīmīgi augstāka nekā pacientiem ar normālu nieru funkciju. Pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kas saņēma hronisku hemodialīzi, netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības elvitegravīra, kobicistata vai tenofovīra alafenamīda farmakokinētikā, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru funkciju. Pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kas saņēma hronisku hemodialīzi un lietoja Genovya, netika identificētas jaunas drošuma problēmas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nav pieejami farmakokinētikas dati par elvitegravīru, kobicistatu, emtricitabīnu vai tenofovīra alafenamīdu pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (paredzamais CrCl < 15 ml/min), kas nesaņēma hronisku hemodialīzi. Šiem pacientiem elvitegravīra, kobicistata, emtricitabīna vai tenofovīra alafenamība drošums nav noteikts.

Aknu darbības traucējumi

Elvitegravīrs un kobicistats metabolizējas un izdalās galvenokārt caur aknām. HIV-1 neinficētiem pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) tika veikts ar kobicistatu papildinātā elvitegravīra farmakokinētikas pētījums. Netika konstatētas klīniski nozīmīgas elvitegravīra vai kobicistata farmakokinētikas atšķirības cilvēkiem ar normālu aknu darbību. Nav pētīta elvitegravīra vai kobicistata farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

Emtricitabīna farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta; tomēr, tā kā aknu enzīmi nav nozīmīgi iesaistīti emtricitabīna metabolismā, aknu darbības traucējumu ietekme, visticamāk, ir ierobežota.

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas tenofovīra alafenamīda vai tā metabolīta tenofovīra farmakokinētikas pārmaiņas pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kopējā tenofovīra alafenamīda un tenofovīra koncentrācija plazmā bija zemāka nekā cilvēkiem ar normālu aknu darbību. Pēc korekciju veikšanas attiecībā uz saistīšanos ar olbaltumvielām, nesaistītā (brīvā) tenofovīra alafenamīda koncentrācija plazmā cilvēkiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un cilvēkiem ar normālu aknu darbību bija līdzīga.

B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa koinfekcija

Emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda farmakokinētika pacientiem ar B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa koinfekciju nav pilnībā izvērtēta. Ierobežotie populācijas farmakokinētiskās analīzes (n = 24) dati norāda, ka B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa koinfekcijai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz ar kobicistatu papildinātā elvitegravīra iedarbību.

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Prospektīva pētījuma (IMPAACT P1026s) rezultāti parādīja, ka ārstēšana ar kobicistatu un elvitegravīru saturošām terapijas shēmām grūtniecības laikā izraisa elvitegravīra un kobicistata iedarbības samazināšanos (8. tabula).

8. tabula. Farmakokinētikas rādītāju izmaiņas IMPAACT P1026s pētījumā par elvitegravīra un kobicistata lietošanu sievietēm, kuras saņēma kobicistatu un elvitegravīru saturošas terapijas shēmas grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī, salīdzinājumā ar sapārotiem pēcdzemdību datiem.

Salīdzinājums ar sapārotiem pēcdzemdību datiem, n	Vidējās izmaiņas (%) elvitegravīra farmakokinētikas rādītājos ^a			Vidējās izmaiņas (%) kobicistata farmakokinētikas rādītājos ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ 24% ^b	↓ 8%	↓ 81% ^b	↓ 44% ^b	↓ 28% ^b	↓ 60% ^b
3T/PP, n = 24	↓ 44% ^b	↓ 28% ^b	↓ 89% ^b	↓ 59% ^b	↓ 38% ^b	↓ 76% ^b

2T = otrais trimestris; 3T = trešais trimestris; PP = pēcdzemdību periods

a sapāroti salīdzinājumi

b p < 0,10, salīdzinājumā ar pēcdzemdību periodu

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Elvitegravīrs uzrādīja negatīvu rezultātu *in vitro* baktēriju mutagenitātes testā (Eimsa tests) un *in vivo* mikrokodoliņu testā žurkām, lietojot devas līdz 2 000 mg/kg. *In vitro* hromosomu aberācijas testā elvitegravīrs uzrādīja negatīvu rezultātu pēc metaboliskas aktivācijas; tomēr bez aktivācijas novēroja pretrunīgu rezultātu.

Kobicistatam netika konstatēta mutagenitāte vai klastogenitāte konvencionālajos genotoksicitātes testos. Pētījumi ar trušiem *ex vivo* un pētījumi ar suņiem *in vivo* liecina, ka vismaz 11 reizi lielākā koncentrācijā, nekā tika sasniegta cilvēkiem pēc ieteicamās 150 mg dienas devas lietošanas, kobicistatam piemīt vāji izteiktas spējas izraisīt QT intervāla pagarināšanos un tas var izraisīt arī nelielu PR intervāla pagarināšanos un kreisā kambara funkcijas samazināšanos. Pēc tam, kad klīniskā pētījumā 35 veseliem cilvēkiem tika veikta ehokardiogrāfija sākumstāvoklī un pēc 150 mg kobicistata lietošanas reizi dienā vismaz 15 dienas, netika konstatētas klīniski nozīmīgas kreisā kambara funkcijas pārmaiņas.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi žurkām un trušiem neuzrādīja kobicistata ietekmi uz pārošanās, auglības, grūsnības vai augļa parametriem. Tomēr, lietojot 125 mg/kg/dienā, žurkām pieauga pēcimplantācijas abortu skaits un mazinājās mazuļu ķermeņa masa, kā arī ievērojami samazinājās mātišu ķermeņa masa.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par emtricitabīna farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Elvitegravīram, kobicistatam un emtricitabīnam ir pierādīts zems kancerogenitātes potenciāls pelēm un žurkām.

Tenofovīra alafenamīda neklīniskajos standartpētījumos ar žurkām un suņiem atklāts, ka primārie toksicitātes mērķorgāni ir kauli un nieres. Toksiskā ietekme uz kauliem tika novērota kā samazināts kaulu minerālvielu blīvums žurkām un suņiem, kad tenofovīra iedarbība bija vismaz četras reizes lielāka par to, kāda paredzama pēc Genvoya lietošanas. Suņiem pēc tenofovīra alafenamīda un tenofovīra iedarbības, kas bija attiecīgi apmēram 4 līdz 17 reizes lielāka par to, kāda paredzama pēc Genvoya lietošanas, novēroja minimālu histiocītu infiltrāciju acīs.

Tenofovīra alafenamīdam netika konstatēta mutagenitāte vai klastogenitāte konvencionālajos genotoksicitātes testos.

Tā kā pēc tenofovīra alafenamīda lietošanas tenofovīra iedarbība ir mazāka nekā pēc tenofovīra disoproksila lietošanas, kancerogenitātes pētījumi un perinatālais un postnatālais pētījums ar žurkām veikts tikai ar tenofovīra disoproksilu. Standartpētījumos iegūtie dati par iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Reproduktīvās toksicitātes pētījumi žurkām un trušiem neuzrādīja ietekmi uz pārošanās, auglības, grūsnības vai augļa

parametriem. Tomēr perinatālās un postnatālās toksicitātes pētījumā tenofovīra disoproksils mazināja mazuļu dzīvotspējas indeksu un ķermeņa masu, lietojot mātītēm toksiskas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktoze (monohidrāta veidā)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Hidroksipropilceluloze (E463)
Silīcija dioksīds (E551)
Nātrija laurilsulfāts
Magnija stearāts

Apvalks

Polivinilspirts (E1203)
Titāna dioksīds (E171)
Polietilēnglikols (E1521)
Talks (E553B)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Indigokarmīna alumīnija laka (E132) (tikai Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletes)
Melnais dzelzs oksīds (E172) (tikai Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletes)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari ar vītņi, no iekšpuses klāta ar indukcijas aktivētu alumīnija folijas pārklājumu. Pudelē ir 30 apvalkotās tabletes. Katrā pudelē ir silikagēla mitruma absorbents un poliestera gredzens.

Pieejami šādi iepakojumu lielumi: kartona kastītes, kuras satur 1 pudeli ar 30 apvalkotām tabletēm un kartona kastītes, kuras satur 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 19. novembrī
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 17. septembrī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARĶĒJUMA TEKSTS UZ PUDELES UN KĀRBIŅAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg apvalkotās tabletes
elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg elvitegravīra, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 10 mg tenofovīra alafenamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

30 tabletes

90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

90 (3 pudeles x 30) tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. **Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.**

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1061/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1061/002 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg [tikai uz ārējā iepakojuma]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. [Tikai uz ārējā iepakojuma]

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}
[Tikai uz ārējā iepakojuma]

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARĶĒJUMA TEKSTS UZ PUDELES UN KĀRBIŅAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg apvalkotās tabletes
elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 90 mg elvitegravīra, 90 mg kobicistata, 120 mg emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 6 mg tenofovīra alafenamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
30 tabletes

90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes
90 (3 pudeles x 30) tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. **Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.**

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1061/003 30 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1061/004 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg [tikai uz ārējā iepakojuma]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators. [Tikai uz ārējā iepakojuma]

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}
[Tikai uz ārējā iepakojuma]

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg apvalkotās tabletes
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg apvalkotās tabletes
elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Genvoya un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Genvoya lietošanas
3. Kā lietot Genvoya
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Genvoya
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ja Genvoya ir nozīmēts Jūsu bērnam, lūdzu, ņemiet vērā, ka visa šajā lietošanas instrukcijā sniegtā informācija attiecas uz Jūsu bērnu (šajā gadījumā, lasot instrukciju, lūdzu, aizstājiet vārdu „Jūs” ar vārdiem „Jūsu bērns”).

1. Kas ir Genvoya un kādam nolūkam tās/to lieto

Genvoya satur četras aktīvās vielas:

- **elvitegravīrs** – pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā integrāzes inhibitors;
- **kobicistats** – elvitegravīra iedarbības pastiprinātājs (uzlabotājs);
- **emtricitabīns** – pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI);
- **tenofovīra alafenamīds** – pretretrovīrusu zāles, kas pazīstamas kā nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NtRTI).

Genvoya ir tabletes lietošanai vienu reizi dienā, kas paredzētas **cilvēka imūndeficīta 1. tipa vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai** pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, sākot no 2 gadu vecuma, ja viņu ķermeņa masa ir vismaz 14 kg.

Genvoya samazina HIV daudzumu Jūsu organismā. Tas uzlabos Jūsu imūno sistēmu un samazinās ar HIV infekciju saistīto slimību attīstības risku.

2. Kas Jums jāzina pirms Genvoya lietošanas

Nelietojiet Genvoya šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija pret elvitegravīru, kobicistatu, emtricitabīnu, tenofovīra alafenamīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.**
- **ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:**
 - **alfuzosīns** (palielinātas prostatas ārstēšanai);
 - **dabigatrāns** (asins recekļu novēršanai un ārstēšanai);
 - **amiodarons, hinidīns** (neregulāras sirdsdarbības korekcijai);

- **karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns** (lēkmju novēršanai)
- **rifampicīns** (tuberkulozes un citu infekciju novēršanai un ārstēšanai);
- **dihidroergotamīns, ergometrīns, ergotamīns** (migrēnas tipa galvassāpju ārstēšanai);
- **cisapīds** (noteiktu kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu novēršanai);
- **asinszāle** (*hypericum perforatum*, augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai) vai to saturošas zāles;
- **lomitapīds, lovastatīns, simvastatīns** (holesterīna līmeņa mazināšanai asinīs);
- **lurazidons, pimozīds** (neparastu domu vai izjūtu ārstēšanai);
- **sildenafilis** (kad lieto plaušu hipertensijas ārstēšanai – tā ir plaušu slimība, kas izpaužas ar elpošanas grūtībām);
- perorāli lietots **midazolāms, triazolāms** (miega traucējumu un/vai trauksmes mazināšanai).

→ Ja kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums, **nelietojiet Genvoya un nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Genvoya lietošanas laikā Jums jāatrodas ārsta uzraudzībā.

Ar šīm zālēm nevar izārstēt HIV infekciju. Lietojot Genvoya, Jums vēl aizvien var rasties infekcijas vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības.

Pirms Genvoya lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- **ja Jums ir aknu darbības problēmas vai iepriekš ir bijusi aknu slimība, tostarp hepatīts.** Pacientiem ar aknu slimību, tostarp hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zālēm, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknu darbību saistītu komplikāciju rašanās risks. Ja Jums ir B hepatīta infekcija, ārsts uzmanīgi apsvērs Jums piemērotāko ārstēšanas shēmu.

Ja Jums ir B hepatīta infekcija, aknu problēmas pēc Genvoya lietošanas pārtraukšanas var pasliktināties. Ir svarīgi nepārtraukt Genvoya lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu: skatīt 3. apakšpunktu *Nepārtrauciet lietot Genvoya.*
- **Ja Jums ir bijusi nieru slimība vai ja, veicot pārbaudes, Jums ir konstatētas nieru problēmas.** Ārsts var nozīmēt asins analīzes, lai uzraudzītu Jūsu nieru darbību gan brīdī, kad ārstēšana ar Genvoya tiek uzsākta, gan tās gaitā.

Genvoya lietošanas laikā

Uzsākot Genvoya lietošanu, novērojiet, vai nerodas:

- **iekaisuma vai infekcijas pazīmes;**
- **sāpes locītavās, stīvums vai kaulu problēmas.**

→ Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, **nekavējoties pastāstiet ārstam.** Plašāku informāciju skatīt 4. punktā *Iespējamās blakusparādības.*

Pastāv iespēja, ka, lietojot Genvoya ilgāku laika periodu, Jums varētu rasties nieru darbības traucējumi (skatīt *Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*).

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 2 gadu vecumam vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 14 kg neatkarīgi no vecuma. Genvoya lietošana bērniem līdz 2 gadu vecumam vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 14 kg, līdz šim nav pētīta.

Citas zāles un Genvoya

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Iespējama Genvoya mijiedarbība ar citām zālēm. Rezultātā var tikt ietekmēts Genvoya vai citu zāļu daudzums asinīs. Tas var traucēt normālu zāļu darbību vai pastiprināt blakusparādības. Dažos gadījumos ārstam var nākties pielāgot devu vai pārbaudīt līmeni asinīs.

Nekad nelietojiet šīs zāles, ja lietojat Genvoya:

- **alfuzosīns** (palielinātas prostatas ārstēšanai);
- **amiodarons, hinidīns** (neregulāras sirdsdarbības korekcijai);
- **karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns** (lēkmju novēršanai);
- **dabigatrāns** (asins recekļu novēršanai un ārstēšanai);
- **rifampicīns** (tuberkulozes un citu infekciju novēršanai un ārstēšanai);
- **dihidroergotamīns, ergometrīns, ergotamīns** (migrēnas tipa galvassāpju ārstēšanai);
- **cisaprīds** (noteiktu kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu novēršanai);
- **asinszāle** (*hypericum perforatum*, augu izcelsmes līdzeklis depresijas un trauksmes ārstēšanai) vai to saturošas zāles;
- **lomitapīds, lovastatīns, simvastatīns** (holesterīna līmeņa mazināšanai asinīs);
- **lurazidons, pimozīds** (neparastu domu vai izjūtu ārstēšanai);
- **sildenafilis** (kad lieto plaušu hipertensijas ārstēšanai – tā ir plaušu slimība, kas izpaužas ar elpošanas grūtībām);
- perorāli lietots **midazolāms, triazolāms** (miega traucējumu un/vai trauksmes mazināšanai).

→ Ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, **nelietojiet Genvoya un nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Zāles B hepatīta infekcijas ārstēšanai

Genvoya nedrīkst lietot kopā ar zālēm, kuru sastāvā ir:

- **tenofovīra alafenamīds;**
- **tenofovīra disoproksils;**
- **lamivudīns;**
- **adefovīra dipivoksils;**

→ **Pastāstiet ārstam**, ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm.

Citi zāļu veidi:

Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs lietojat šādas zāles:

- **pretsēnīšu līdzekļi**, lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai, piemēram:
 - ketokonazols, itraconazols, vorikonazols, posakonazols un flukonazols;
 - **antibiotikas**, lieto baktēriju infekciju ārstēšanai, ieskaitot tuberkulozi:
 - rifabutīns, klaritromicīns un telitromicīns;
 - **antidepresanti**, lieto depresijas ārstēšanai:
 - zāles, kas satur trazodonu vai escitaloprāmu;
 - **nomierinošie un miega līdzekļi**, lieto trauksmes ārstēšanai
 - buspīrons, klorazepāts, diazepāms, estazolāms, flurazepāms, zolpidēms un lorazepāms;
 - **imūnsupresanti**, lieto organisma imūnās atbildes reakcijas kontrolei pēc transplantācijas, piemēram:
 - ciklosporīns, sirolīms un takrolīms;
 - **kortikosteroīdi**, ieskaitot:
 - betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu.
- Šīs zāles lieto alerģiju, astmas, iekaisīgu zarnu slimību, ādas, acu, locītavu un muskuļu iekaisumu, kā arī citu iekaisumu ārstēšanai. Šīs zāles parasti lieto iekšķīgi, ieelpojot, injicējot vai uzklājot uz ādas vai acīm. Ja nav iespējams lietot alternatīvas zāles, šīs zāles drīkst lietot tikai tad, ja ir veikts medicīniskais izvērtējums un Jūsu ārsts rūpīgi uzrauga kortikosteroīdu izraisītās blakusparādības;

- **zāles cukura diabēta ārstēšanai:**
 - metformīns;
 - **kontracepcijas tabletes**, lieto, lai izvairītos no grūtniecības;
 - **erektilās disfunkcijas zāles**, lieto impotences ārstēšanai, piemēram:
 - sildenafilis, tadafafils un vardenafils;
 - **zāles sirds slimībām**, piemēram:
 - digoksīns, dizopiramīds, flekainīds, lidokaīns (injicējams līdzeklis), meksiletīns, propafenons, metoprolols, timolols, amlodipīns, diltiazēms, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns un verapamils;
 - **zāles plaušu hipertensijas ārstēšanai:**
 - bosentāns un tadafafils;
 - **antikoagulanti**, lieto asins recekļu novēršanai un ārstēšanai, piemēram:
 - apiksabāns, edoksabāns, rivaroksabāns un varfarīns;
 - **bronhodilatatori**, lieto astmas un citu elpošanas slimību ārstēšanai:
 - salmeterols;
 - **holesterīna līmeni pazeminošas zāles**, piemēram:
 - atorvastatīns un pitavastatīns;
 - **zāles podagras ārstēšanai:**
 - kolhicīns;
 - **antiagreganti**, ko lieto asins recekļu veidošanās riska samazināšanai, piemēram:
 - klopidoģrels;
 - **zāles vai iekšķīgi lietojami uztura bagātinātāji, kas satur minerālvielas (piemēram, magniju, alumīniju, kalciju, dzelzi, cinku)**, piemēram:
 - minerālvielas saturoši uztura bagātinātāji, vitamīni (ieskaitot multivitamīnus), antacīdi un laksatīvie līdzekļi.
- Ja lietojat zāles, iekšķīgi lietojamās uztura bagātinātājus, antacīdus vai laksatīvus līdzekļus, kas satur minerālvielas (piemēram, magniju, alumīniju, kalciju, dzelzi, cinku), ieņemiet tos vismaz 4 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Genvoya lietošanas.

→ Pastāstiet ārstam, ja lietojat šīs vai jebkādas citas zāles. Nepārtrauciet ārstēšanu, nesazinoties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- **Ja esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, nekavējoties pastāstiet ārstam.** Sievietes grūtniecības laikā nedrīkst lietot Genvoya. Šo zāļu daudzums Jūsu asinīs grūtniecības laikā var samazināties, un to iedarbība var būt neatbilstoša.
- Genvoya lietošanas laikā **lietojiet efektīvu kontracepcijas metodi.**
- **Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Genvoya.** Tas ir tāpēc, ka dažas šo zāļu aktīvās vielas izdalās cilvēkam ar mātes pienu. Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija. Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, **tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.**

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Genvoya var izraisīt reiboni. Ja Jums Genvoya lietošanas laikā rodas reibonis, nevadiet transportlīdzekli vai nebrauciet ar velosipēdu un nelietojiet ierīces un mehānismus.

Genvoya satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “**nātriju nesaturošas**”.

Genvoya satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

→ Ja kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums, **pirms Genvoya lietošanas konsultējieties ar ārstu.**

3. Kā lietot Genvoya

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Pastāv divu stiprumu Genvoya tabletes. Jūsu ārsts izrakstīs Jūsu vecumam un svaram piemērotu tableti.

Ieteicamā deva ir:

Pieaugušie, pusaudži un bērni, ja ķermeņa masa ir vismaz 25 kg: viena tablete katru dienu kopā ar uzturu (viena 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablete).

Bērni no 2 gadu vecuma, ja ķermeņa masa ir vismaz 14 kg, bet mazāka par 25 kg: viena tablete katru dienu kopā ar uzturu (viena 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tablete).

Rūgtās garšas dēļ tableti nav ieteicams sakošļāt vai sasmalcināt.

Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, Jūs varat to sadalīt uz pusēm. Norijiet abas tabletes daļas vienu pēc otras, lai saņemtu pilnu devu. Neuzglabāiet sadalīto tableti.

90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletes dalījuma līnija ir paredzēta tikai tabletes salaušanai, ja bērnam ir grūtības to norīt veselu.

Vienmēr lietojiet ārsta ieteikto devu. Tas nepieciešams, lai nodrošinātu zāļu pilnīgu efektivitāti un mazinātu rezistences veidošanos pret ārstēšanu. Nemainiet devu, ja to darīt nav ieteicis ārsts.

Vienā laikā ar Genvoya nedrīkst lietot antacīdus vai multivitamīnus. Ja Jūs lietojat zāles, **iekšķīgi lietojamās uztura bagātinātājus, antacīdus vai laksatīvus līdzekļus, kas satur minerālvielas (piemēram, magniju, alumīniju, kalciju, dzelzi, cinku),** ieņemiet tos vismaz 4 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc Genvoya lietošanas.

Ja Jūs saņemat dialīzi, lietojiet savu ikdienas Genvoya devu pēc dialīzes procedūras beigām.

Ja esat lietojis Genvoya vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis Genvoya vairāk par ieteikto devu, Jūs esat pakļauts paaugstinātam šo zāļu iespējamo blakusparādību riskam (skatīt 4. punktu, *Iespējamās blakusparādības*).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Paņemiet tablešu pudeli līdzi, tādējādi Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Genvoya

Ir svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu Genvoya devu.

Ja esat izlaidis Genvoya devu:

- **ja ievērojat to 18 stundu laikā** kopš paredzētā Genvoya lietošanas laika, ieņemiet tableti, cik ātri vien iespējams. Vienmēr lietojiet tableti kopā ar uzturu. Lietojiet nākamo devu kā paredzēts;
- **ja ievērojat to pēc 18 stundām vai vēlāk** pēc paredzētā Genvoya lietošanas laika, nelietojiet nokavēto devu. Nogaidiet un lietojiet nākamo devu kopā ar uzturu paredzētajā laikā.

Ja 1 stundas laikā pēc Genvoya lietošanas Jums sākas vemšana, lietojiet vēl vienu tableti kopā ar uzturu.

Nepārtrauciet lietot Genvoya

Nepārtrauciet Genvoya lietošanu, vispirms neapspriežoties ar ārstu. Genvoya lietošanas pārtraukšana var nopietni ietekmēt Jūsu atbildes reakciju uz turpmāko ārstniecību. Ja kāda iemesla dēļ Genvoya lietošana tiek pārtraukta, pirms Genvoya tablešu lietošanas atsākšanas, sazinieties ar ārstu.

Kad Jūsu rīcībā esošais Genvoya daudzums ir samazinājies, vēršieties pie ārsta vai farmaceita. Tas ir ļoti svarīgi, jo, pārtraucot zāļu lietošanu, pat uz neilgu laika periodu, vīrusa iedarbība var pastiprināties. Šādā gadījumā slimību var būt grūtāk ārstēt.

Ja Jums ir gan HIV infekcija, gan B hepatīts, ir īpaši svarīgi, lai Jūs nepārtrauktu Genvoya ārstēšanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu. Jums var būt jāveic asins analīzes vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Dažiem pacientiem ar progresējušu aknu slimību vai cirozi, ārstēšanās pārtraukšana nav ieteicama, jo tā var pastiprināt Jūsu hepatītu, kas var būt dzīvībai bīstami.

→ **Nekavējoties informējiet ārstu** par jauniem vai neparastiem simptomiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, īpaši par simptomiem, ko Jūs saistāt ar B hepatīta infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiņiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās nopietnās blakusparādības: nekavējoties pastāstiet ārstam

- **Iekaisuma vai infekcijas pazīmes.** Dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) un oportūnistiskām infekcijām anamnēzē (infekcijas, kas attīstās cilvēkiem ar imūnsistēmas nomākumu), var rasties iepriekšējo infekciju iekaisuma simptomi vai pazīmes drīz pēc anti-HIV terapijas uzsākšanas. Šie simptomi var liecināt, ka Jūsu organisma uzlabotā imūnsistēma cīnās ar infekciju, kas iepriekš noritējusi bez redzamiem simptomiem.
- Uzsākot lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var veidoties arī **autoimūni traucējumi**. Autoimūnie traucējumi var veidoties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Vērojiet, vai nerodas kādi infekcijas simptomi vai citi simptomi, piemēram:
 - muskuļu vājums;
 - vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un pārvietojas augšup pa ķermeni;
 - sirdsklauves, trīce vai hiperaktivitāte.

→ **Ja ievērojat augšminētās blakusparādības, nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša (nelabums).

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- neparasti sapņi;
- galvassāpes;
- reibonis;
- caureja;
- vemšana;

- sāpes vēderā;
- gāzes (*vēdera pūšanās*);
- izsitumi;
- nogurums (*nespēks*).

Retāk sastopamās blakusparādības

(var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- zems sarkano asins šūnu skaits (*anēmija*);
- domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājums (pacienti, kam iepriekš ir bijusi depresija vai ar garīgo veselību saistītas problēmas); depresija;
- gremošanas traucējumi, kas rada nepatīkamu sajūtu pēc ēšanas (*dispepsija*);
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums (*angioneirotiskā tūska*);
- nieze (*pruritus*);
- nātrene (*urticaria*).

→ Ja kāda no šīm blakusparādībām pastiprinās, pastāstiet to ārstam.

Citas blakusparādības, kuras var novērot HIV ārstēšanas laikā

Sekojošo blakusparādību biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

- **Kaulu problēmas.** Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus kā Genvoya, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par *osteonekrozi* (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Šo zāļu lietošana ilgāku laiku, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums un palielināts ķermeņa svars var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir:
 - locītavu stīvums;
 - smeldze un sāpes locītavās (īpaši gūžās, ceļos un plecos);
 - apgrūtinātas kustības.

→ Ja ievērojat kādu no šīm blakusparādībām, pastāstiet ārstam.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Genvoya

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Genvoya satur

Aktīvās vielas ir elvitegravīrs, kobicistats, emtricitabīns un tenofovīra alafenamīds.

- Katra Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg apvalkotā tablete satur 150 mg elvitegravīra, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 10 mg tenofovīra alafenamīda.
- Katra Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg apvalkotā tablete satur 90 mg elvitegravīra, 90 mg kobicistata, 120 mg emtricitabīna un tenofovīra alafenamīda fumarātu, kas atbilst 6 mg tenofovīra alafenamīda.

Citas sastāvdaļas ir

Tabletes kodols:

laktoze (monohidrāta veidā), mikrokristāliskā celuloze (E460), kroscarmelozes nātrijs sāls, hidroksipropilceluloze (E463), silīcija dioksīds (E551), nātrijs laurilsulfāts, magnija stearāts.

Apvalks:

polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), polietilēnglikols (E1521), talks (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), indigokarmīna alumīnija laka (E132 – tikai 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablete), melnais dzelzs oksīds (E172 – tikai 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tablete).

Genvoya ārējais izskats un iepakojums

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg apvalkotās tabletes ir zaļas, kapsulas formas tabletes, ar iespiestu uzrakstu „GSI” vienā pusē un numuru „510” otrā tabletes pusē.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg apvalkotās tabletes ir zaļas, kapsulas formas tabletes, ar iespiestu uzrakstu „GSI” vienā pusē un dalījuma līniju otrā tabletes pusē.

Genvoya ir pieejams pudelēs pa 30 tabletēm (ar silikagēla mitruma absorbentu, kam jāatrodas pudelē, lai pasargātu tabletes no mitruma). Silikagēla mitruma absorbents atrodas atsevišķā paciņā vai skārda kārbīnā un to nedrīkst norīt.

Pieejami šādi iepakojumu lielumi: kartona kastītes, kuras satur 1 pudeli ar 30 apvalkotām tabletēm un kartona kastītes, kuras satur 90 (3 pudeles x 30) apvalkotās tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 262 8702

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.