

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 150 mg ta' elvitegravir, 150 mg ta' cobicistat, 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate, ekwivalenti għal 10 mg ta' tenofovir alafenamide.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola fiha 58 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 90 mg ta' elvitegravir, 90 mg ta' cobicistat, 120 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate, ekwivalenti għal 6 mg ta' tenofovir alafenamide.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola fiha 35 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, ħadra, forma ta' kapsula, b'daqs ta' 19 mm x 8.5 mm, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda tal-pillola u "510" fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, ħadra, forma ta' kapsula, b'daqs ta' 16 mm x 7 mm, imnaqqxa b'"GSI" fuq naħa waħda tal-pillola u b'sinjal imnaqqax fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

Is-sinjal imnaqqax qiegħed hemm biss biex tkun iktar faċli taqsamha sabiex tkun tista' tiblagħha mingħajr tbatija u mhux biex taqsamha f'doži ndaqs.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Genvoya hu indikat għat-trattament ta' infezzjoni bil-virus tat-tip 1 tal-immunodeficijenza umana (HIV-1) mingħajr xi mutazzjonijiet magħrufa assoċjati ma' rezistenza għall-klassi ta' impedituri ta' integrase, emtricitabine jew tenofovir f'adulti u pazjenti pedjatriċi ta' età minn sentejn u b'piż tal-gisem ta' mill-inqas 14-il kg.

Ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni bl-HIV.

Požoloġija

Adulti u pazjenti pedjatriċi li jiżnu mill-inqas 25 kg

Pillola waħda ta' 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg li tittiehed darba kuljum mal-ikel.

Pazjenti pedjatriċi b'età ta' sentejn u aktar, li jiżnu mill-inqas 14-il kg sa inqas minn 25 kg

Pillola waħda ta' 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg li tittiehed darba kuljum mal-ikel.

Jekk il-pazjent jinsa jieħu doża ta' Genvoya fi żmien 18-il siegħa mill-ħin li fih tittiehed is-soltu, il-pazjent għandu jieħu Genvoya mal-ikel kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' Genvoya b'iktar minn 18-il siegħa, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ħa Genvoya, għandha tittiehed pillola oħra.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Genvoya mhu meħtieġ f'pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Genvoya mhu meħtieġ f'adulti u adolexxenti (li jkollhom 12-il sena u aktar u li jiżnu mill-inqas 35 kg) bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl) stmata ta' ≥ 30 mL/min. Genvoya għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'CrCl stmata li tonqos taħt 30 mL/min waqt it-trattament (ara sezzjoni 5.2).

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Genvoya f'adulti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15 -il mL/min) fuq emodijalisi kronika; madankollu, Genvoya ġeneralment għandu jiġi evitat iżda jista' jintuża f'dawn il-pazjenti jekk il-benefiċċji potenzjali huma kkunsidrati akbar mir-riskji potenzjali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Fil-ġranet tal-emodijalisi, Genvoya għandu jingħata wara li jitlesta t-trattament bl-emodijalisi.

Genvoya għandu jiġi evitat f'pazjenti b'CrCl stmata ta' ≥ 15 -il mL/min u < 30 mL/min, jew < 15 -il mL/min li mhumiex fuq emodijalisi kronika, peress li s-sigurtà ta' Genvoya ma ġietx stabbilita f'dawn il-popolazzjonijiet.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża fi tfal ta' età inqas minn 12-il sena b'indeboliment tal-kliewi jew fi tfal li għandhom inqas minn 18-il sena b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju.

Indeboliment epatiku

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Genvoya mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B). Genvoya ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C): għalhekk, Genvoya mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Genvoya fit-tfal ta' età inqas minn sentejn, jew li jiżnu < 14 -il kg, għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Genvoya għandu jittiehed b'mod orali, darba kuljum, mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Minhabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li l-pillola miksija b'rita ma tintmagħadx u ma titfarrakx. Għall-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pillola shiha, il-pillola tista' tinqasam min-nofs u ż-żewġ nofsijiet jittiehdu wara xulxin, waqt li wiehed jiżgura li tittiehed id-doża shiha immedjatament.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma dipendenti ħafna fuq CYP3A għat-tneħħija u li għalihom il-konċentrazzjonijiet għolja fil-plażma huma assoċjati ma' reazzjonijiet avversi serji jew ta' periklu għall-ħajja. Għalhekk, Genvoya m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li jinkludu, iżda li mhumiex limitati għal, dan li ġej (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5):

- antagonisti tal-adrenoriċettur alpha 1: alfuzosin
- mediċini antiarritmiċi: amiodarone, quinidine
- derivattivi ta' ergot: dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine
- mediċini tal-motilità gastrointestinali: cisapride
- impedituri ta' HMG Co-A reductase: lovastatin, simvastatin
- sustanza li timmodifika l-lipidi: lomitapide
- mediċini newroleptiċi/antipsikotiċi: pimozide, lurasidone
- impedituri ta' PDE-5: sildenafil għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterja pulmonari
- mediċini sedattivi/ipnotiċi: midazolam li jingħata mill-ħalq, triazolam

L-għoti flimkien mal-prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' CYP3A minhabba l-potenzjal għal telf ta' rispons viroloġiku u rezistenza possibbli għal Genvoya. Għalhekk, Genvoya m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li jinkludu, iżda li mhumiex limitati għal, dan li ġej (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5):

- mediċini kontra l-konvulżjonijiet: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
- antimikobatteriċi: rifampicin
- prodotti li ġejjin mill-ħxejjex: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

L-għoti flimkien ma' dabigatran etexilate, substrat tal-glikoproteina P (P-gp - *P-glycoprotein*) (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Pazjenti ko-infettati kemm bl-HIV kif ukoll bil-virus ta' l-epatite B jew Ċ

Pazjenti b'epatite kronika B jew Ċ u li huma ttrattati b'terapija antiretrovirali huma f'riskju akbar għal reazzjonijiet avversi epatiċi severi u potenzjalment fatali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Genvoya f'pazjenti ko-infettati bl-HIV-1 u bil-virus tal-epatite Ċ (HCV) ma ġewx determinati s'issa.

Tenofovir alafenamide huwa attiv kontra l-virus tal-epatite B (HBV - *hepatitis B virus*). It-twaqqif tat-trattament bi Genvoya f'pazjenti ko-infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV jista' jkun assoċjat ma' epatite severa u akuta li tmur għall-aġħar. Pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV li jwaqqfu Genvoya għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib b'eżaminazzjonijiet kemm kliniċi u kemm tal-laboratorju almenu għal diversi xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.

Mard tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Genvoya f'pazjenti b'disturbi tal-fwied sottostanti sinifikanti ma ġewx determinati s'issa.

Pazjenti li diġà jbatu minn disfunzjoni tal-fwied li tinkludi epatite attiva kronika, għandhom żieda fil-frekwenza ta' anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata (CART) u jeħtieġ li jiġu monitorjati skond il-prattika normali. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-mard tal-fwied qed imur għall-agħar f'pazjenti b'hal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom ikunu kkunsidrati.

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet, hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Disfunzjoni tal-mitokondrija wara esponiment *in utero*

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti l-kura b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrapportati huma disturbi ematoloġici (anemija, newtropenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġici li deheru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġieba mhux normali). Bhalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġici jgħaddux maż-żmien jew huwiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija espota fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati kliniċi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikolari riżultati newroloġici. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trasmissjoni vertikali ta' HIV.

Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali u tista' tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet b'hal dawn kienu osservati matul l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti jinkludu retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u t-trattament jinbeda meta meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (b'hal-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li sehhew fl-isfond ta' riattivazzjoni immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli, u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

Infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti li jiehdu Genvoya jew terapija antiretrovirali ohra jistgħu jkomplu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet ohra tal-infezzjoni tal-HIV u għalhekk għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'mard konness mal-HIV.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li tkun ġejja minn hafna fatturi (li jinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oġhla tal-piż tal-ġisem), kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi partikularment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieħdu parir mediku jekk ikollhom uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

Nefrotossicità

Każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' indeboliment tal-kliwi, inkluzi insuffiċjenza akuta tal-kliwi u tubulopatija prossimali tal-kliwi ġew irrappurtati bi prodotti li fihom tenofovir alafenamide. Riskju potenzjali ta' nefrotossicità li jirriżulta minn esponiment kroniku għal livelli baxxi ta' tenofovir minhabba d-dożaġġ b'tenofovir alafenamide ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 5.3).

Huwa rakkomandat li l-funzjoni tal-kliwi tiġi evalwata fil-pazjenti kollha qabel, jew meta tinbeda t-terapija b'Genvoya u li tkun immonitorjata wkoll waqt it-terapija fil-pazjenti kollha kif klinikament xieraq. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' Genvoya f'pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-kliwi jew evidenza ta' tubulopatija renali prossimali.

Pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika

Genvoya ġeneralment għandu jiġi evitat iżda jista' jintuża f'adulti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika jekk il-benefiċċji potenzjali jkunu akbar mir-riskji potenzjali (ara sezzjoni 4.2). Fi studju ta' Genvoya f'adulti infettati b'HIV-1 b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika, l-effikaċja nżammet sa ġimgha 48 iżda l-esponiment għal emtricitabine kien oġhla b'mod sinifikanti milli f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali. Għalkemm ma ġew identifikati l-ebda problemi ġodda ta' sigurtà, l-implikazzjonijiet ta' esponiment għal emtricitabine miżjud jibqgħu incerti (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn

Xi prodotti mediċinali m'għandhomx jingħataw flimkien ma' Genvoya (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Genvoya m'għandux jingħataw flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħrajn (ara sezzjoni 4.5).

Genvoya m'għandux jingħataw flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, lamivudine jew adefovir dipivoxil użati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HBV (ara sezzjoni 4.5).

Rekwiziti ta' kontraċezzjoni

Pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw jew kontraċettiv ormonali li jkun fih mill-inqas 30 µg ta' ethinyloestradiol u li jkun fih drospirenone jew norgestimate bħala l-progestogen jew għandhom jużaw metodu affidabbli alternattiv ta' kontraċezzjoni (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6). L-użu ta' Genvoya ma' kontraċettivi orali li jkun fihom progestogens oħra għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5). Il-konċentrazzjonijiet ta' drospirenone fil-plażma huma mistennija li jiżiedu wara l-ġhoti flimkien ma' Genvoya u huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku minhabba l-potenzjal għal iperkalemja (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

It-trattament b'cobicistat u elvitegravir matul it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala intwera li jirriżulta f'esponimenti aktar baxxi għal elvitegravir (ara sezzjoni 5.2). Il-livelli ta' cobicistat jonqsu u jistgħu ma jipprovdwx biżżejjed tishih. It-tnaqqis sostanzjali fl-esponiment għal elvitegravir jista' jirriżulta f'falliment viroloġiku u zieda fir-riskju ta' trasmissjoni tal-infezzjoni tal-HIV mill-omm għat-tarbija.

Għalhekk, it-terapija b'Genvoya m'għandhiex tinbeda matul it-tqala, u n-nisa li johorġu tqal matul it-terapija b'Genvoya għandhom jinqalbu fuq kors alternattiv (ara sezzjoni 4.6).

Popolazzjoni pedjatrika

Tnaqqis fil-BMD ($\geq 4\%$) tas-sinsla tad-dahar u tal-ġisem kollu mingħajr ir-ras (TBLH - total-body-less-head) ġie rrapportat f'pazjenti ta' età minn 3 snin sa < 12 -il sena li kienu qed jirċievu Genvoya għal 48 ġimgħa fl-istudju GS-US-292-0106 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). L-effetti fit-tul ta' bidliet fil-BMD fuq l-għadam li qed jikber, inkluż ir-riskju ta' ksur, mhumiex ċerti. Huwa rakkomandat approċċ multidixxiplinari biex tittiehed deċiżjoni dwar il-monitoraġġ xieraq matul it-trattament.

Eċċipjenti

Genvoya fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew għandhom problemi biex jassorbu l-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Genvoya m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħrajn. Għalhekk, informazzjoni dwar interazzjonijiet bejn il-mediċini ma' prodotti antiretrovirali oħrajn (li jinkludu PIs u impedituri tan-non-nucleoside reverse transcriptase) [NNRTIs] mhijiex ipprovduta (ara sezzjoni 4.4). Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Genvoya m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li fihom tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, lamivudine jew adefovir dipivoxil li jintużaw għall-kura ta' infezzjoni bl-HBV.

Elvitegravir

Elvitegravir jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A, u prodotti mediċinali li jinduċu jew jinibixxu CYP3A jistgħu jaffettwaw l-esponiment ta' elvitegravir. L-għoti flimkien ta' Genvoya ma' prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A, jista' jirriżulta fi tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' elvitegravir fil-plażma u effett terapewtiku mnaqqas ta' Genvoya (ara "L-użu fl-istess hin hu kontraindikata" u sezzjoni 4.3). Elvitegravir jista' jkollu l-potenzjal li jinduċi CYP2C9 u/jew enzimi uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) li jistgħu jiġu indotti; għaldaqstant jista' jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' substrati fil-plażma ta' dawn l-enzimi.

Cobicistat

Cobicistat hu impeditur qawwi ta' CYP3A ibbażat fuq il-mekkaniżmu u hu wkoll substrat ta' CYP3A. Cobicistat hu wkoll impeditur dgħajef ta' CYP2D6 u jiġi metabolizzat, sa ċertu punt, minn CYP2D6. Prodotti mediċinali li jinibixxu CYP3A jistgħu jnaqqsu t-tnehhija ta' cobicistat, u dan jirriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' cobicistat fil-plażma. Prodotti mediċinali li għandhom metabolit(i) attiv(i) iffurmat(i) minn CYP3A jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dan/dawn il-metabolit(i) attiv(i).

Prodotti mediċinali li huma dipendenti ħafna fuq il-metaboliżmu ta' CYP3A u li jkollhom metaboliżmu primarju għoli, huma l-aktar suxxettibbli għal żidiet kbar fl-esponiment meta jingħata flimkien ma' cobicistat (ara "L-użu fl-istess hin hu kontraindikata" u sezzjoni 4.3).

Cobicistat hu impeditur tat-trasportaturi li ġejjin: P-gp, proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (breast cancer resistance protein, (BCRP)), organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 u OATP1B3. L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' P-gp, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3 jista' jirriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti fil-plażma.

Emtricitabine

Studji *in vitro* u studji kliniċi farmakokinetiċi dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra wrew li l-potenzjal għal interazzjonijiet medjati minn CYP li jinvolvu emtricitabine ma' prodotti mediċinali oħrajn hu baxx. L-għoti flimkien ta' emtricitabine ma' prodotti mediċinali li jiġu eliminati permezz ta' tnixxija tubulari attiva, jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' emtricitabine, u/jew tal-prodott mediċinali mogħti flimkien. Prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' emtricitabine.

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide jiġi ttrasportat minn P-gp u BCRP. Prodotti mediċinali li jaffettwaw b'mod qawwi l-attività ta' P-gp u BCRP, jistgħu jwasslu għal tibdil fl-assorbiment ta' tenofovir alafenamide. Madankollu, meta jingħata flimkien ma' cobicistat fi Genvoya, tinkiseb inibizzjoni ta' P-gp minn cobicistat qrib il-massimu, u twassal għal żieda fid-disponibilità ta' tenofovir alafenamide, bl-esponimenti li jirriżultaw li jkunu komparabbli għal tenofovir alafenamide 25 mg mogħti waħdu. Għalhekk, l-esponimenti ta' tenofovir alafenamide wara l-għoti ta' Genvoya mhumieq mistennija li jiżiedu aktar meta jintuza flimkien ma' impeditur ieħor ta' P-gp u/jew BCRP (eż. ketoconazole). Abbażi ta' tagħrif minn studju *in vitro*, l-għoti fl-istess waqt ta' tenofovir alafenamide u impedituri ta' xanthine oxidase (eż. febuxostat) mhux mistenni li jżid l-esponiment sistemiku għal tenofovir *in vivo*. Studji *in vitro* u studji kliniċi farmakokinetiċi dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra wrew li l-potenzjal għal interazzjonijiet medjati minn CYP li jinvolvu tenofovir alafenamide ma' prodotti mediċinali oħrajn hu baxx. Tenofovir alafenamide mhuwiegħ impeditur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6. Tenofovir alafenamide mhuwiegħ impeditur jew induttur ta' CYP3A *in vivo*. Tenofovir alafenamide hu substrat ta' OATP *in vitro*. Impedituri ta' OATP u BCRP jinkludu ciclosporin.

L-użu fl-istess hin hu kontraindikata

L-għoti ta' Genvoya flimkien ma' xi prodotti mediċinali li huma primarjament metabolizzati minn CYP3A jista' jirriżulta f'żieda tal-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti fil-plażma, li huma assoċjati mal-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji jew ta' periklu għall-hajja bħal vażospazmu periferali jew iskemija (eż., dihydroergotamine, ergotamine, ergometrine), jew mijopatija, li tinkludi rabdomijolosi (eż., simvastatin, lovastatin), jew sedazzjoni fit-tul jew żieda fis-sedazzjoni jew tnaqqis respiratorju (eż., midazolam li jingħata mill-halq jew triazolam). L-għoti ta' Genvoya flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn primarjament metabolizzati minn CYP3A bħal amiodarone, lomitapide, quinidine, cisapride, pimozone, lurasidone, alfuzosin u sildenafil għal pressjoni għolja arterjali pulmonari hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

L-għoti ta' Genvoya flimkien ma' xi prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A bħal St. John's wort (*Hypericum perforatum*), rifampicin, carbamazepine, phenobarbital u phenytoin, jista' jirriżulta fi tnaqqis sinifikanti tal-konċentrazzjonijiet ta' cobicistat u elvitegravir fil-plażma, li jista' jirriżulta f'telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' rezistenza (ara sezzjoni 4.3).

Interazzjonijiet oħra

Cobicistat u tenofovir alafenamide mhumieq impedituri ta' UGT1A1 uman *in vitro*. Mhux magħruf jekk cobicistat, emtricitabine, jew tenofovir alafenamide humieq impedituri ta' enzimi oħrajn ta' UGT.

Interazzjonijiet bejn il-komponenti ta' Genvoya u prodotti mediċinali li potenzjalment jingħataw flimkien huma elenkati fit-Tabella 1 hawn taħt (żieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”). L-interazzjonijiet deskritti huma bbażati fuq studji li saru bi Genvoya jew bil-komponenti ta' Genvoya (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, u tenofovir alafenamide), bħala mediċini individwali u/jew flimkien, jew huma interazzjonijiet potenzjali bejn mediċina u oħra li jistgħu jsejtnu ma' Genvoya.

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn il-komponenti individwali ta' Genvoya u prodotti mediċinali ohra

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Genvoya
MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET		
Antifungali		
Ketoconazole (200 mg darbtejn kuljum)/Elvitegravir (150 mg darba kuljum) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C_{min} : ↑ 67% C_{max} : ↔ Il-konċentrazzjonijiet ta' ketoconazole u/jew cobicistat jistgħu jiżdiedu bl-ghoti flimkien ma' Genvoya.	Meta jingħata ma' Genvoya, id- doża massima ta' kuljum ta' ketoconazole m'għandhiex taqbeż 200 mg kuljum. Il-kawtela hi mehtieġa u monitoraġġ kliniku hu rakkomandat matul l-ghoti flimkien.
Itraconazole ³ Voriconazole ³ Posaconazole ³ Fluconazole	L-interazzjoni ma' ġietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. Il-konċentrazzjonijiet ta' itraconazole, fluconazole u posaconazole jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat. Il-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole jistgħu jiżdiedu jew jonqsu meta jingħataw flimkien ma' Genvoya.	Għandu jsir monitoraġġ kliniku meta jsir l-ghoti flimkien ma' Genvoya. Meta jingħata ma' Genvoya, id-doża massima ta' kuljum ta' itraconazole m'għandhiex taqbeż 200 mg kuljum. Hu rakkomandat li ssir evalwazzjoni tal-proporzjon tal- benefiċċju/riskju biex tiġġustifika l- użu ta' voriconazole ma' Genvoya.
Antimikobatterji		
Rifabutin (150 mg kull jumejn)/ Elvitegravir (150 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)	L-ghoti flimkien ta' rifabutin, induttur qawwi ta' CYP3A, jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l- konċentrazzjonijiet ta' cobicistat u elvitegravir fil-plażma, li jista' jirriżulta f'telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza. Rifabutin: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑ 525% C_{min} : ↑ 394% C_{max} : ↑ 384% Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C_{min} : ↓ 67% C_{max} : ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C_{min} : ↓ 66% C_{max} : ↔	L-ghoti ta' Genvoya flimkien ma' rifabutin mhuwiex rakkomandat. Jekk il-kombinazzjoni tkun mehtieġa, id-doża rakkomandata ta' rifabutin hi ta' 150 mg 3 darbiet fil- gimgha f'jiem fissi (pereżempju Tnejn-Erbgha-Ġimgħa). Zieda fil-monitoraġġ hi mehtieġa għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' rifabutin li jinkludu newtopenija u uveite minħabba ż- żieda mistennija fl-esponiment għal desacetyl-rifabutin. Tnaqqis addizzjonali fid-doża ta' rifabutin ma' ġiex studjat. Wiehed għandu jżomm f'moħħu li doża ta' 150 mg darbtejn fil-gimgha tista' ma tipprovdix l-aħjar esponiment għal rifabutin, u għaldaqstant twassal għal riskju ta' reżistenza għal rifamycin u li t-ttrattament ma tirnexxi.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Genvoya
Prodotti mediċinali kontra l-virus tal-epatite Ċ		
Ledipasvir (90 mg darba kuljum)/ Sofosbuvir (400 mg darba kuljum)/ Elvitegravir (150 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)/Emtricitabine (200 mg darba kuljum)/Tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) ⁵	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C_{min}: ↑ 93% C_{max}: ↑ 65% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 28% Metabolit ta' sofosbuvir GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Metabolit ta' sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 66% C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Cobicistat: AUC: ↑ 53% C_{min}: ↑ 225% C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↔	L-ebda aġġustament fid-doża ta' ledipasvir/sofosbuvir u Genvoya mhu mehtieg waqt l-ghoti flimkien.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Genvoya
Sofosbuvir (400 mg darba kuljum)/ Velpatasvir (100 mg darba kuljum)/ Elvitegravir (150 mg darba kuljum)/ Cobicistat (150 mg darba kuljum)/ Emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ Tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) ⁵	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C_{min}: N/A C_{max}: ↔ Metabolit ta' Sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{min}: ↑ 58% C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C_{min}: ↑ 60% C_{max}: ↑ 30% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 103% C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 20%	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir/velpatasvir u Genvoya mhu mehtieg waqt l-ghoti flimkien.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Genvoya
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 m g darba kuljum) ⁷ / Elvitegravir (150 mg darba kuljum)/ Cobicistat (150 mg darba kuljum)/ Emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ Tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) ⁵	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 27% Metabolit ta' sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{min}: N/A C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 32% C_{max}: ↔ Cobicistat: AUC: ↑ 50% C_{min}: ↑ 250% C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{min}: N/A C_{max}: ↓ 21%	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u Genvoya mhu meħtieġ waqt l- ghoti flimkien.
Antibijotiċi makrolidi		
Clarithromycin	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. Il-konċentrazzjonijiet ta' clarithromycin u/jew cobicistat jistgħu jinbidlu meta jingħata flimkien ma' Genvoya.	Id-dożaġġ ta' clarithromycin għandu jiġi bbażat fuq il-CrCl tal- pazjent, billi jiġi kkunsidrat l-effett ta' cobicistat fuq il-CrCl u l- krejatinina fis-serum (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'CrCl ikbar minn jew daqs 60 mL/min: L-ebda aġġustament fid-doża ta' clarithromycin mhu meħtieġ. Pazjenti b'CrCl bejn 30 mL/min u 60 mL/min: Id-doża ta' clarithromycin għandha titnaqqas b'50%.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Genvoya
Telithromycin	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. Il-konċentrazzjonijiet ta' telithromycin u/jew cobicistat jistgħu jinbidlu meta jingħata flimkien ma' Genvoya.	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat meta jingħata flimkien ma' Genvoya.
MEDIĊINI KONTRA L-KONVULŻJONIJIET		
Carbamazepine (200 mg darbtejn kuljum)/Elvitegravir (150 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)	L-ghoti flimkien ta' carbamazepine, induttur potenti ta' CYP3A, jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' cobicistat fil-plażma. Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C_{min} : ↓ 97% C_{max} : ↓ 45% Cobicistat: AUC: ↓ 84% C_{min} : ↓ 90% C_{max} : ↓ 72% Carbamazepine: AUC: ↑ 43% C_{min} : ↑ 51% C_{max} : ↑ 40% Carbamazepine-10,11-epoxide: AUC: ↓ 35% C_{min} : ↓ 41% C_{max} : ↓ 27%	Carbamazepine inaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' elvitegravir u cobicistat, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza. L-ghoti flimkien ta' Genvoya ma' carbamazepine hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Genvoya
GLUKOKORTIKOJDI		
Kortikosteroidi		
Kortikosteroidi primarjament metabolizzati minn CYP3A (inklużi betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone).	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Genvoya. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiġdiedu meta jingħataw flimkien ma' Genvoya, li jirriżultaw f'konċentrazzjonijiet ta' cortisol fis-serum imnaqqsa.	L-użu fl-istess hin ta' Genvoya u kortikosteroidi li huma metabolizzati minn CYP3A eż. fluticasone propionate jew kortikosteroidi oħra li jingibdu man-nifs jew nażali jista' jżid ir-riskju tal-iżvilupp ta' effetti sistemici tal-kortikosteroidi, inkluż is-sindrome ta' Cushing u s-suppressjoni adrenali. L-ghoti flimkien ma' kortikosteroidi metabolizzati minn CYP3A mhuwiex rakkomandat sakemm il-benefiċċju potenzjali tal-pazjent ma jkunx akbar mir-riskju, li f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal effetti sistemici tal-kortikosteroidi. Kortikosteroidi alternattivi li huma anqas dipendenti fuq il-metabolizmu tas-CYP3A eż. beclomethasone għal użu intranażali jew ta' inalazzjoni għandhom jitqiesu, b'mod partikolari għal użu fit-tul. Għall-ghoti flimkien ma' kortikosteroidi li jingħataw minn fuq il-gilda sensitivi għall-impediment ta' CYP3A, irreferi għat-tagħrif dwar il-preskrizzjoni tal-kortikoidi għall-kundizzjonijiet u l-użi li jqawwu l-assorbiment sistemiku tiegħu.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Genvoya
PRODOTTI MEDIĊINALI jew SUPPLIMENTI ORALI LI JKUN FIHOM KETAJINS POLIVALENTI (eż. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Suspensjoni ta' antaċidu li jkun fiha magnesium/aluminium (doża waħda ta' 20 mL)/Elvitegravir (doża waħda ta' 50 mg)/Ritonavir (doża waħda ta' 100 mg)	Elvitegravir (suspensjoni ta' antaċidu wara ± saġhtejn): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir (għoti fl-istess hin): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47% Il-konċentrazzjonijiet ta' elvitegravir fil-plażma huma iktar baxxi ma' antaċidi minhabba kumplessazzjoni lokali fil-passaġġ gastrointestinali u mhux minhabba tibdil fil-pH gastrika.	Hu rakkomandat li tissepara Genvoya u l-ghoti ta' antaċidi, prodotti mediċinali jew supplimenti orali li fihom ketajins polivalenti b'mill-inqas 4 sigħat. Għal informazzjoni dwar mediċini oħrajn li jnaqqsu l-aċidu (eż. antagonisti ta' riċettur H_2 u impedituri tal-pompa tal-proton), ara "Studji li saru bi prodotti mediċinali oħra".
Supplimenti tal-calcium jew tal-iron (inkluzi multivitamini) Antaċidi oħrajn li fihom ketajins Porog li fihom ketajins Sucralfate Prodotti mediċinali li fihom buffer	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. Il-konċentrazzjonijiet ta' elvitegravir fil-plażma huma mistennija li jkunu iktar baxxi flimkien ma' antaċidi, prodotti mediċinali jew supplimenti orali li fihom ketajins polivalenti, minhabba kumplessazzjoni lokali fil-passaġġ gastrointestinali u mhux minhabba tibdil fil-pH gastrika.	
ANTIDIJABETIĊI ORALI		
Metformin	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. Cobicistat jinibixxi b'mod reversibbli MATE1, u l-konċentrazzjonijiet ta' metformin jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' Genvoya.	Monitoraġġ bir-reqq tal-pazjent u aġġustament fid-doża ta' metformin huma rakkomandati f'pazjenti li jkunu qed jiehdu Genvoya.
ANALĠESIĊI NARKOTIĊI		
Methadone (80-120 mg)/ Elvitegravir (150 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)	Methadone: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	L-ebda aġġustament fid-doża ta' methadone mhu meħtieġ.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Genvoya
Buprenorphine/Naloxone (16/4 sa 24/6 mg)/Elvitegravir (150 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)	Buprenorphine: AUC: ↑ 35% C _{min} : ↑ 66% C _{max} : ↔ Naloxone: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28% Cobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	L-ebda aġġustament fid-doża ta' buprenorphine/naloxone mhu mehtieg.
KONTRAĊETTIVI ORALI		
Drospirenone/Ethinylestradiol (3 mg/0.02 mg doża waħda)/ Cobicistat (150 mg darba kuljum)	L-interazzjoni ma gietx studjata b'Genvoya. <i>Mistenni</i> Drospirenone: AUC: ↑	Il-konċentrazzjonijiet ta' drospirenone fil-plażma jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' prodotti li jkun fihom cobicistat. Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat minhabba l-potenzjal għal iperkalemja.
Norgestimate (0.180/0.215/0.250 mg darba kuljum)/Ethinylestradiol (0.025 mg darba kuljum)/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (200/25 mg darba kuljum) ⁶	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Għandu jkun hemm kawtela meta Genvoya u kontraċettiv ormonali jingħataw flimkien. Il-kontraċettiv ormonali għandu jkun fih mill-inqas 30 µg ta' ethinylestradiol u fih drospirenone jew norgestimate bħala l-progestogen jew il-pazjenti għandhom jużaw metodu affidabbli alternattiv ta' kontraċezzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
Norgestimate (0.180/0.215 mg darba kuljum)/Ethinylestradiol (0.025 mg darba kuljum)/ Elvitegravir (150 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum) ⁴	Norgestimate: AUC: ↑ 126% C _{min} : ↑ 167% C _{max} : ↑ 108% Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25% C _{min} : ↓ 44% C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	L-effetti fit-tul ta' żidiet sostanzjali fl-esponiment għal progestogen mhumiex magħrufa.
MEDIĊINI ANTIARRITIMIĊI		
Digoxin (0.5 mg doża waħda)/ Cobicistat (150 mg doži multipli)	Digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41%	Hu rakkomandat li l-livelli ta' digoxin jiġu mmonitorjati meta digoxin jiġi kkombinat ma' Genvoya.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Genvoya
Disopyramide Flecainide Lidocaine sistemiku Mexiletine Propafenone	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-mediċini antiarritmjaċi jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat.	Il-kawtela hi meħtieġa u monitoraġġ kliniku hu rakkomandat meta jingħataw flimkien ma' Genvoya.
MEDIĊINI KONTRA L-PRESSJONI GHOLJA		
Metoprolol Timolol	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. Il-konċentrazzjonijiet ta' imblokkaturi tar-riċetturi beta jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat.	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat u tnaqqis fid-doża jista' jkun meħtieġ meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' Genvoya.
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. Il-konċentrazzjonijiet ta' imblokkaturi tal-kanal tal-calcium jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' cobicistat.	Monitoraġġ kliniku tal-effetti terapewtiċi u reazzjonijiet avversi hu rakkomandat meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw fl-istess hin ma' Genvoya.
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI TA' ENDOTHELIN		
Bosentan	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. L-ghoti flimkien ma' Genvoya jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponimenti ta' elvitegravir u/jew cobicistat u telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' rezistenza.	Antagonisti alternattivi tar-riċetturi ta' endothelin jistgħu jiġu kkunsidrati.
MEDIĊINI KONTRA T-TAGĦQID TAD-DEMM		
Dabigatran	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. L-ghoti flimkien ma' Genvoya jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dabigatran fil-plażma b'effetti simili bħal dawk osservati b'impedituri qawwija oħra ta' P-gp.	L-ghoti ta' Genvoya flimkien ma' dabigatran huwa kontraindikat.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. L-ghoti flimkien ma' Genvoya jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' DOAC fil-plażma, li tista' twassal għal żieda fir-riskju ta' ħrug ta' demm.	L-ghoti ta' apixaban, rivaroxaban jew edoxaban flimkien ma' Genvoya mhuwiex rakkomandat.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Genvoya
Warfarin	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. Il-konċentrazzjonijiet ta' warfarin jistgħu jiġu affettwati meta jingħataw flimkien ma' Genvoya.	Hu rakkomandat li l-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) jiġi mmonitorjat meta jingħata flimkien ta' Genvoya. INR għandu jkompli jiġi mmonitorjat matul l-ewwel ġimgħat wara t-twaqqif tat-trattament bi Genvoya.
<i>SUSTANZI KONTRA L-PLEJTLITS</i>		
Clopidogrel	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. L-ghoti ta' clopidogrel flimkien ma' cobicistat huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-metabolit attiv ta' clopidogrel fil-plażma, li jista' jnaqqas l-attività ta' clopidogrel kontra l-plejtlits.	L-ghoti ta' Genvoya flimkien ma' clopidogrel mhuwiex rakkomandat.
Prasugrel	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. Genvoya mhuwiex mistenni li jkollu effett klinikament rilevanti fuq il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolit attiv ta' prasugrel.	L-ebda aġġustament fid-doża ta' prasugrel mhu meħtieġ.
<i>AGONIST TAR-RICETTURA BETA LI JINGĦIBED MAN-NIFS</i>		
Salmeterol	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. L-ghoti flimkien ma' Genvoya jista' jirriżulta f'żieda tal-konċentrazzjonijiet ta' salmeterol fil-plażma, li hu assoċjat mal-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji jew ta' periklu għall-hajja.	L-ghoti flimkien ta' salmeterol u Genvoya mhuwiex rakkomandat.
<i>IMPEDITURI TA' HMG-COA REDUCTASE</i>		
Rosuvastatin (10 mg doża waħda)/ Elvitegravir (150 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38% C _{min} : N/A C _{max} : ↑ 89%	Il-konċentrazzjonijiet ta' rosuvastatin jiżdiedu temporanjament meta jingħata ma' elvitegravir u cobicistat. It-tibdil fid-doża mhuwiex meħtieġ meta rosuvastatin jingħata flimkien ma' Genvoya.
Atorvastatin (10 mg doża waħda)/Elvitegravir (150 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)/Emtricitabine (200 mg darba kuljum)/Tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum)	Atorvastatin: AUC: ↑160% C _{min} : N/A C _{max} : ↑132% Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Il-konċentrazzjonijiet ta' atorvastatin jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' elvitegravir u cobicistat. Ibda bl-inqas doża possibbli ta' atorvastatin b'monitoraġġ bir-reqqa meta jingħata flimkien ma' Genvoya.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Genvoya
Pitavastatin	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. Il-konċentrazzjonijiet ta' pitavastatin jistgħu jiżdiedu meta jingħata ma' elvitegravir u cobicistat.	Għandu jkun hemm kawtela meta Genvoya jingħata flimkien ma' pitavastatin.
Pravastatin Fluvastatin	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-impedituri ta' HMG Co-A reductase huma mistennija li jiżdiedu temporanjament meta jingħataw ma' elvitegravir u cobicistat.	Tibdiliel fid-doża mhumiex mehtieġa meta jingħataw flimkien ma' Genvoya.
Lovastatin Simvastatin	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya.	L-ghoti ta' Genvoya flimkien ma' lovastatin u simvastatin hu kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
<i>SUSTANZI LI JIMMODIFIKAW IL-LIPIDI</i>		
Lomitapide	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. Lomitapide huwa dipendenti ħafna minn CYP3A għall-metaboliżmu tiegħu u l-ghoti flimkien ma' Genvoya jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' lomitapide u potenzjal ta' żieda notevoli fit-transaminases.	L-ghoti flimkien ma' lomitapide huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
<i>IMPEDITURI TA' PHOSPHODIESTERASE TA' TIP 5 (PDE-5)</i>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' Genvoya. Impedituri ta' PDE-5 huma primarjament metabolizzati minn CYP3A. L-ghoti flimkien ma' Genvoya jista' jirriżulta f'żieda tal-konċentrazzjonijiet ta' sildenafil u tadalafil fil-plażma, li jista' jirriżulta f'reazzjonijiet avversi assoċjati ma' impeditur ta' PDE-5.	L-ghoti flimkien ta' Genvoya u sildenafil għat-trattament ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari hu kontraindikat. Għandu jkun hemm kawtela, li tinkludi konsiderazzjoni ta' tnaqqis fid-doża, meta Genvoya jingħata flimkien ma' tadalafil għat-trattament ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari. Għat-trattament ta' disfunzjoni erettili, hu rakkomandat li doża waħda ta' sildenafil ta' mhux aktar minn 25 mg fi 48 siegħa, vardenafil mhux aktar minn 2.5 mg fi 72 siegħa, jew tadalafil mhux aktar minn 10 mg fi 72 siegħa, jingħataw flimkien ma' Genvoya.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Genvoya
ANTIDEPRESSANTI		
Sertraline (50 mg doża waħda)/ Elvitegravir (150 mg darba kuljum)/Cobicistat (150 mg darba kuljum)/Emtricitabine (200 mg darba kuljum)/Tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) ⁵	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sertraline: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Il-konċentrazzjonijiet ta' sertraline ma jgħux affettwati meta jingħataw flimkien ma' Genvoya. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ meta jingħataw flimkien.
Antidepressanti triċiklikici (TCAs) Trazodone Impedituri selettivi tal- assorbiment mill-ġdid ta' serotonin (selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)) Escitalopram	L-interazzjoni ma għetx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Genvoya. Il-konċentrazzjonijiet ta' mediċini antidepressanti jistgħu jiżdiedu meta jingħataw ma' cobicistat.	Titrazzjoni b'kawtela tad-doża tal- antidepressant u monitoraġġ għar- rispons tal-antidepressant huma rakkomandati.
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	L-interazzjoni ma għetx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Genvoya. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il- mediċini immunosoppressanti jistgħu jiżdiedu meta jingħataw ma' cobicistat.	Monitoraġġ terapewtiku hu rakkomandat meta jingħataw flimkien ma' Genvoya.
SEDATTIVI/MEDIĊINI IPNOTIĊI		
Buspirone Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	L-interazzjoni ma għetx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Genvoya. Triazolam hu primarjament metabolizzat minn CYP3A. L-ghoti flimkien ma' Genvoya jista' jirriżulta f'żieda tal-konċentrazzjonijiet ta' dan il-prodott mediċinali fil-plażma, li hu assoċjat mal-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji jew ta' periklu għall-ħajja. Il-konċentrazzjonijiet ta' benzodiazepines oħrajn, li jinkludu diazepam, jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' Genvoya. Ibbażat fuq passagġi ta' eliminazzjoni mhux medjati minn CYP għal lorazepam, l-ebda effett fuq il-konċentrazzjonijiet fil-plażma mhu mistenni bl-ghoti flimkien ma' Genvoya.	L-ghoti flimkien ta' Genvoya u triazolam hu kontraindikati (ara sezzjoni 4.3). Ma' sedattivi/mediċini ipnotiċi oħrajn, it-tnaqqis fid-doża jista' jkun meħtieġ u l-monitoraġġ tal- konċentrazzjoni hu rakkomandat.

Prodott mediċinali skont iż- żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' Genvoya
Midazolam li jinghata mill-ħalq (doża waħda ta' 2.5 mg)/Tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	L-ġhoti flimkien ta' Genvoya u midazolam li jinghata mill-ħalq hu kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Midazolam mogħti ġol-vini (doża waħda ta' 1 mg)/Tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum)	Midazolam hu primarjament metabolizzat minn CYP3A. Minħabba l-preżenza ta' cobicistat, l- ġhoti flimkien ma' Genvoya jista' jirriżulta f'żieda tal- konċentrazzjonijiet ta' dan il-prodott mediċinali fil-plażma, li hu assoċjat mal-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji jew ta' periklu għall- ħajja.	
MEDIĊINI KONTRA L-GOTTA		
Colchicine	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wieħed mill-komponenti ta' Genvoya. L-ġhoti flimkien ma' Genvoya jista' jirriżulta f'żieda tal- konċentrazzjonijiet ta' dan il-prodott mediċinali fil-plażma.	Tnaqqis fid-doża ta' colchicine jista' jkun meħtieġ. Genvoya m'għandux jinghata flimkien ma' colchicine lil pazjenti b'indebolimenti renali jew epatiku.

N/A = mhux applikabbli

DOAC = mediċina kontra t-tagħqid tad-demem diretta li tinghata mill-ħalq

1 Meta *data* ssir disponibbli mill-istudji dwar l-interazzjonijiet ta' bejn mediċina u oħra.

2 Dawn l-istudji twettqu b'elvitegravir imsaħħah b'ritonavir.

3 Dawn huma prodotti mediċinali fi ħdan il-klassi fejn interazzjonijiet simili setgħu jibassru.

4 Dan l-istudju twettaq bl-użu ta' elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.

5 Dan l-istudju twettaq bl-użu ta' Genvoya.

6 Dan l-istudju twettaq bl-użu ta' emtricitabine/tenofovir alafenamide.

7 Dan l-istudju twettaq b'voxilaprevir 100 mg addizzjonali biex jinkisbu l-esponimenti għal voxilaprevir mistennija f'pazjenti infettati bl-HCV.

Studju li saru bi prodotti mediċinali oħra

Ibbażat fuq studji dwar l-interazzjonijiet ta' bejn mediċina u oħra li saru bi Genvoya jew il-komponenti ta' Genvoya, l-ebda interazzjonijiet klinikament sinifikanti bejn mediċina u oħra ma kienu osservati jew huma mistennija bejn il-komponenti ta' Genvoya u l-prodotti mediċinali li ġejjin: entecavir, famciclovir, ribavirin, famotidine, u omeprazole.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

L-użu ta' Genvoya għandu jiġi akkompanjat mill-użu ta' kontraċettiv effettiv (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tqala

M'hemmx studji adegwati u kkontrollati tajjeb ta' Genvoya jew il-komponenti tiegħu f'nisa tqal. M'hemmx *data* klinika jew hemm *data* limitata (inqas min 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' Genvoya f'nisa tqal. Madankollu, ammont kbir ta' *data* dwar l-użu waqt it-tqala (aktar minn 1,000 riżultat espost ta' tqala) juri li m'hemmx l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid assoċjati ma' emtricitabine.

Studji f'annimali ma wrewx effetti diretti jew indiretti ħżiena ta' elvitegravir, cobicistat jew emtricitabine, mogħtija separatament fir-rigward tal-parametri tal-fertilità, tqala, l-iżvilupp tal-fetu, ħlas jew żvilupp ta' wara t-twelid. Studji ta' tenofovir alafenamide f'annimali ma wrew l-ebda evidenza ta' effetti ħżiena fuq il-parametri tal-fertilità, tqala, jew l-iżvilupp tal-fetu ta' tenofovir alafenamide (ara sezzjoni 5.3).

It-trattament b'cobicistat u elvitegravir matul it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala intwera li jirriżulta f'esponimenti aktar baxxi għal elvitegravir (ara sezzjoni 5.2). Il-livelli ta' cobicistat jonqsu u jistgħu ma jipprovdwx biżżejjed tishih. It-tnaqqis sostanzjali fl-esponiment għal elvitegravir jista' jirriżulta f'falliment virologiku u zieda fir-riskju ta' trasmissjoni tal-infezzjoni tal-HIV mill-omm għat-tarbija. Għalhekk, it-terapija b'Genvoya m'għandhiex tinbeda matul it-tqala, u n-nisa li jgħorġu tqal matul it-terapija b'Genvoya għandhom jinqalbu fuq kors alternattiv (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

Mhux magħruf jekk elvitegravir, cobicistat jew tenofovir alafenamide jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Emtricitabine huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Fi studji fuq l-annimali ntwera li elvitegravir, cobicistat u tenofovir jiġu eliminati fil-ħalib.

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' elvitegravir, cobicistat, emtricitabine u tenofovir fit-trabi ta' twelid/trabi. Għalhekk, Genvoya m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar il-fertilità mill-użu ta' Genvoya fil-bnedmin. Fi studji fuq annimali, ma kien hemm l-ebda effett ta' elvitegravir, cobicistat, emtricitabine u tenofovir alafenamide fuq il-parametri tat-tgħammir jew fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Genvoya jista' jkollu effett zgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li l-isturdament kien irrappurtat waqt it-trattament b'Genvoya.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq *data* dwar is-sigurtà mill-istudji kollha ta' Fażi 2 u 3 b'Genvoya u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. L-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod frekwenti fi studji kliniċi wara 144 ġimgħa kienu t-tqalligh (11%), dijarea (7%) u wġiġħ ta' ras (6%).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi f'Tabella 2 huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma deskritti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) u mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$).

Tabella 2: Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</i>	
Mhux komuni:	anemija ¹
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
Komuni:	ħolm anormali
Mhux komuni:	formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettagħ suwiċidju u tentattiv ta' suwiċidju (f'pazjenti bi storja medika li kienet teżisti minn qabel ta' depressjoni jew mard psikjatriku), depressjoni ²
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni:	uġiġħ ta' ras, sturdament
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
Komuni ħafna:	dardir
Komuni:	dijarea, rimettar, uġiġħ addominali, gass
Mhux komuni:	dispepsja
<i>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda</i>	
Komuni:	raxx
Mhux komuni:	angjoedema ^{3,4} , ħakk, urtikarja ⁴
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Komuni:	gheja kbira

- 1 Din ir-reazzjoni avversa ma ġietx osservata fl-istudji kliniċi ta' Fażi 3 għal Genvoya iżda ġiet identifikata minn studji kliniċi jew esperjenza wara t-tqegħid fis-suq għal emtricitabine meta użat ma' mediċini antiretrovirali oħrajn.
- 2 Din ir-reazzjoni avversa ma ġietx osservata fl-istudji kliniċi ta' Fażi 3 għal Genvoya iżda ġiet identifikata minn studji kliniċi għal elvitegravir meta użat ma' mediċini antiretrovirali oħrajn.
- 3 Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal prodotti li fihom emtricitabine.
- 4 Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal prodotti li fihom tenofovir alafenamide.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli, u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi

Kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b'mod ġenerali, mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat jew esponiment fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dan il-mard mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Tibdil fil-krejinina fis-serum

Cobicistat iżid il-krejinina fis-serum minħabba l-inibizzjoni tat-tnixxija tubulari tal-krejinina mingħajr ma jaffettwa l-funzjoni glomerulari tal-kliwi. Fi studji kliniċi ta' Genvoya, żidiet fil-krejinina fis-serum seħħew sa Ġimgħa 2 tat-trattament u baqgħu stabbli sa 144 ġimgħa. F'pazjenti li qatt ma nġataw trattament fil-passat, ġiet osservata bidla medja mil-linja bażi ta' 0.04 ± 0.12 mg/dL (3.5 ± 10.6 μ mol/L) wara 144 ġimgħa ta' trattament. Żidiet medji mil-linja bażi fil-grupp ta' Genvoya kienu iżgħar milli fil-grupp ta' elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil (bħala fumarate) 245 mg (E/C/F/TDF) f' Ġimgħa 144 (differenza -0.04, $p < 0.001$).

Tibdil fit-testijiet tal-lipidi fil-laboratorju

Fi studji f'pazjenti li qatt ma nġataw trattament fil-passat, żidiet mil-linja bażi ġew osservati fiż-żewġ gruppi ta' trattament għall-parametri tal-lipidi fl-istat sajjem tal-kolesterol totali, kolesterol ta'

lipoproteina diretta ta' densità baxxa (LDL) u lipoproteina ta' densità għolja (HDL), u trigliċeridi f'Ġimgha 144. Il-medjan taż-zieda mil-linja bażi għal daww il-parametri kien akbar fil-grupp ta' Genvoya meta mqabbel mal-grupp ta' E/C/F/TDF f'Ġimgha 144 ($p < 0.001$ għad-differenza bejn il-gruppi tat-trattament għall-kolesterol totali fl-istat sajjem, kolesterol ta' LDL dirett u HDL, u trigliċeridi). Il-medjan tal-bidla (Q1, Q3) mil-linja bażi fil-kolesterol totali mal-proporzjon ta' kolesterol ta' HDL f'Ġimgha 144 kien ta' 0.2 (-0.3, 0.7) fil-grupp ta' Genvoya u ta' 0.1 (-0.4, 0.6) fil-grupp ta' E/C/F/TDF ($p = 0.006$ għad-differenza bejn il-gruppi tat-trattament).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' Genvoya kienet evalwata għal 48 ġimgha f'pazjenti adolexxenti infettati bl-HIV-1 b'età ta' 12 sa < 18-il sena li jiżnu ≥ 35 kg ($n = 100$), fi tfal b'età ta' 7 sa < 12-il sena li jiżnu > 25 kg ($n = 52$), u fi tfal b'età ta' 3 sa 9 snin u li jiżnu ≥ 14 -il kg sa < 25 kg ($n = 27$). Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti pedjatriki li rċievu trattament b'Genvoya kien simili għal dak fl-adulti. Wara 48 ġimgha ta' trattament b'Genvoya, ġie rrapportat tnaqqis fil-BMD tas-sinsla u tat-TBLH ta' $\geq 4\%$ fi 2.1% (1/47) u 0.0% tal-adolexxenti, fi 12.2% (6/49) u 3.9% (2/51) tat-tfal b'età ta' 7 sa < 12-il sena li jiżnu mill-inqas 25 kg, u fi 3.7% (1/27) u 0.0% tat-tfal b'età ta' mill-inqas 3 snin u li jiżnu mill-inqas 14-il kg sa < 25 kg rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Pazjenti b'indeboliment renali

Is-sigurtà ta' Genvoya f'248 pazjent infettati bl-HIV-1 li jew qatt ma ngħataw trattament fil-passat ($n = 6$) jew li kienu b'soppressjoni virali ($n = 242$), b'indeboliment renali minn hafif sa moderat (rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata bil-metodu Cockcroft-Gault [$eGFR_{CG}$]: 30-69 mL/min) ġew evalwati sa 144 ġimgha fi studju kliniku *open-label* (GS-US-292-0112). Il-profil tas-sigurtà ta' Genvoya f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif sa moderat kien simili għal dak f'pazjenti b'funzjoni normali renali (ara sezzjoni 5.1).

Is-sigurtà ta' Genvoya f'55 pazjent infettati bl-HIV-1 soppressi b'mod viroloġiku u b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju ($eGFR_{CG} < 15$ -il mL/min) fuq emodjalisi kronika kienet evalwata sa 48 ġimgha fi studju kliniku (GS-US-292-1825) *open label*, bi grupp wiehed. Ma ġewx identifikati problemi ġodda ta' sigurtà f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodjalisi kronika li kienu qed jirċievu Genvoya (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti ko-infettati bl-HIV u bl-HBV

Is-sigurtà ta' Genvoya ġiet evalwata fi 72 pazjent ko-infettati bl-HIV/HBV li kienu qed jirċievu trattament għall-HIV fi studju kliniku *open-label* (GS-US-292-1249), sa tul Ġimgha 48, fejn il-pazjenti nqalbu minn kors antiretrovirali ieħor (li kien jinkludi tenofovir disoproxil f'69 minn 72 pazjent) għal Genvoya. Ibbażat fuq din id-data limitata, il-profil tas-sigurtà ta' Genvoya, f'pazjenti b'ko-infezzjoni bl-HIV/HBV, kien simili għal dak f'pazjenti b'monoinfezzjoni bl-HIV-1.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Jekk iseħħ każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8). It-trattament ta' doża eċċessiva bi Genvoya jikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

Billi elvitegravir u cobicistat jehlu hafna mal-proteini tal-plażma, mhux mistenni li se jitneħħew b'mod sinifikanti permezz ta' emodjalisi jew dijalisi peritoneali. Emtricitabine jista' jitneħħa permezz

tal-emodijalisi, li tneħhi madwar 30% tad-doża ta' emtricitabine fuq perjodu ta' dijaliżi ta' 3 sigħat, li jibdw fi żmien 1.5 sigħat mid-dożaġġ ta' emtricitabine. Tenofovir jitneħha b'mod effiċjenti bl-emodijalisi b'koeffiċjent ta' tneħhija ta' madwar 54%. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir jistgħux jitneħhew permezz ta' dijaliżi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet. Kodiċi ATC: J05AR18.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Elvitegravir hu HIV-1 integrase strand transfer inhibitor (INSTI). Integrase hu enzima ikkodifikata ta' HIV-1 li hi meħtieġa għal replikazzjoni virali. L-inibizzjoni ta' integrase timpedixxi l-integrazzjoni ta' HIV-1 deoxyribonucleic acid (DNA) għo host genomic DNA, u timblokka l-formazzjoni tal-HIV-1 provirus u l-propagazzjoni tal-infezzjoni virali.

Cobicistat hu impeditur selettiv, ibbażat fuq il-mekkaniżmu, ta' enzimi ta' ċitokrom P450 (CYP) tas-sottofamilja ta' CYP3A. L-inibizzjoni tal-metaboliżmu medjat minn CYP3A minn cobicistat ittejjeb l-esponiment sistemiku ta' substrati ta' CYP3A, bħal elvitegravir, fejn il-bijodisponibilità hi limitata u l-half-life titqassar mill-metaboliżmu dipendenti fuq CYP3A.

Emtricitabine huwa impeditur ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI) u analugu tan-nukleosidi ta' 2'-deoxycytidine. Emtricitabine jiġi fosforilat permezz ta' enzimi ċellulari biex jiffurma emtricitabine triphosphate. Emtricitabine triphosphate jinibixxi r-replikazzjoni tal-HIV permezz ta' inkorporazzjoni fid-DNA virali mill-HIV *reverse transcriptase* (RT), li tirriżulta fit-terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Emtricitabine għandu attività kontra HIV-1, HIV-2, u HBV.

Tenofovir alafenamide hu impeditur ta' nucleotide reverse transcriptase (NtRTI) u fosfonamdate prodrug ta' tenofovir (2'-deoxyadenosine monophosphate analogue). Tenofovir alafenamide hu permeabbli fiċ-ċelluli u minhabba ż-żieda tal-istabbiltà fil-plażma u l-attivazzjoni intraċellulari permezz ta' idrolisi minn cathepsin A, tenofovir alafenamide hu aktar effiċjenti minn tenofovir disoproxil fil-koncentrazzjoni ta' tenofovir fiċ-ċelluli mononukleari fid-demmi periferali (PBMCs) (li jinkludu limfoċiti u ċelluli HIV oħrajn fil-mira) u makrofaġi. Tenofovir intraċellulari jiġi fosforilat sussegwentement għall-metabolit farmakoloġikament attiv tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate jinibixxi r-replikazzjoni tal-HIV permezz ta' inkorporazzjoni fid-DNA virali mill-HIV RT, li tirriżulta fit-terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Tenofovir għandu attività kontra HIV-1, HIV-2, u HBV.

Attività antivirali *in vitro*

Elvitegravir, emtricitabine, u tenofovir alafenamide urew attività sinergistika antivirali fil-koltura taċ-ċelluli. Is-sinergija antivirali nżammet għal elvitegravir, emtricitabine, u tenofovir alafenamide meta ġew ittestjati fil-preżenza ta' cobicistat.

L-attività antivirali ta' elvitegravir kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 ġiet evalwata f'ċelluli limfoblastojdi, ċelluli monoċiti/makrofaġi u limfoċiti tad-demmi periferali u l-valuri tal-koncentrazzjoni effettiva ta' 50% (EC₅₀) kienu fil-medda ta' 0.02 sa 1.7 nM. Elvitegravir wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, G, u O (il-figuri EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.1 sa 1.3 nM) u attività kontra HIV-2 (EC₅₀ ta' 0.53 nM).

Cobicistat m'għandu l-ebda attività antivirali li tista' tiġi ntraċċata kontra l-HIV-1 u ma jantagonizzax l-effetti antivirali ta' elvitegravir, emtricitabine, jew tenofovir.

L-attività antivirali ta' emtricitabine kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 giet evalwata f'razza ta' ċelluli limfoblastojde, ir-razza ta' ċelluli MAGI CCR5, u PBMCs. Il-figuri EC₅₀ għal emtricitabine kienu fil-medda ta' 0.0013 sa 0.64 µM. Emtricitabine wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra sottotip ta' HIV-1 A, B, Ċ, D, E, F, u G (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.007 sa 0.075 µM) u ntweriet attività speċifika tar-razza kontra HIV-2 (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.007 sa 1.5 µM).

L-attività antivirali ta' tenofovir alafenamide kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 sottotip B giet evalwata f'razza ta' ċelluli limfoblastojdi, PBMCs, ċelluli monoċiti/makrofagi primarji u CD4⁺-T limfoċiti. Il-figuri ta' EC₅₀ għal tenofovir alafenamide kienu fil-medda ta' 2.0 sa 14.7 nM. Tenofovir alafenamide wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra l-gruppi kollha ta' HIV-1 (M, N u O), li jinkludu sottotipi A, B, Ċ, D, E, F u G. (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.10 sa 12.0 nM) u wera attività speċifika tar-razza kontra HIV-2 (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.91 sa 2.63 nM).

Reżistenza

In vitro

Suxxettibbiltà mnaqqsa għal elvitegravir hi b'mod l-aktar komuni assoċjata mal-mutazzjonijiet primarji ta' integrase T66I, E92Q, u Q148R. Mutazzjonijiet addizzjonali ta' integrase osservati fil-koltura taċ-ċelluli kienu jinkludu H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q, u R263K. HIV-1 mas-sostituzzjonijiet magħżula ta' raltegravir T66A/K, Q148H/K, u N155H wera reżistenza inkroċjata għal elvitegravir.

L-ebda reżistenza *in vitro* ma tista' tintwera ma' cobicistat minhabba n-nuqqas ta' attività antivirali tiegħu.

Suxxettibbiltà mnaqqsa għal emtricitabine hi assoċjata ma' mutazzjonijiet M184V/I fl-HIV-1 RT.

Iżolati ta' HIV-1 b'suxxettibbiltà mnaqqsa għal tenofovir alafenamide jesprimu mutazzjoni K65R f'HIV-1 RT; barra minn hekk, mutazzjoni K70E f'HIV-1 RT giet osservata b'mod temporanju. Iżolati ta' HIV-1 bil-mutazzjoni K65R, għandhom suxxettibbiltà mnaqqsa ta' livell baxx għal abacavir, emtricitabine, tenofovir, u lamivudine.

F'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat

F'analizi miġbura, twettaq *genotyping* fuq iżolati ta' HIV-1 fil-plażma minn pazjenti li qatt ma' kienu ngħataw mediċini antiretrovirali qabel, li kienu qed jirċievu Genvoya fi studji ta' Fażi 3 GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111, b'HIV-1 RNA ta' ≥ 400 kopja/mL meta kellhom falliment viroloġiku kkonfermat, Ġimgħa 144, jew meta seħħ it-twaqqif bikri tal-mediċina tal-istudju. Sa Ġimgħa 144, l-iżvilupp ta' mutazzjoni primarja waħda jew aktar, assoċjati mar-reżistenza, għal elvitegravir, emtricitabine, jew tenofovir alafenamide, ġew osservati f'iżolati ta' HIV-1 minn 12 fost 22 pazjent b'*data* ġenotipika evalwabbli minn iżolati akkopjati fil-linja bażi u iżolati minn trattament bi Genvoya li ma rnexxitx (12 minn 866 pazjent [1.4%]) meta mqabbla ma' 12 minn 20 iżolat minn trattament li ma rnexxiex minn pazjenti b'*data* ġenotipika evalwabbli fil-grupp ta' trattament b'E/C/F/TDF (12 minn 867 pazjent [1.4%]). Mill-iżolati tal-HIV-1 minn 12-il pazjent li żviluppaw reżistenza fil-grupp ta' Genvoya, il-mutazzjonijiet li hargu kienu M184V/I (n = 11) u K65R/N (n = 2) f'RT u T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) u N155H (n = 2) f'integrase. Mill-iżolati tal-HIV-1 minn 12-il pazjent li żviluppaw reżistenza fil-grupp ta' E/C/F/TDF, il-mutazzjonijiet li hargu kienu M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4), u L210W (n = 1) f'RT u E92Q/V (n = 4), u Q148R (n = 2), u N155H/S (n = 3) f'integrase. Il-biċċa l-kbira tal-iżolati tal-HIV-1 minn pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament li żviluppaw mutazzjonijiet ta' reżistenza għal elvitegravir, żviluppaw mutazzjonijiet ta' reżistenza kemm għal emtricitabine kif ukoll għal elvitegravir.

F'analizijiet fenotipika ta' pazjenti fil-popolazzjoni tal-analizi tar-reżistenza finali, 7 minn 22 pazjent (32%) kellhom iżolati tal-HIV-1 b'suxxettibbiltà mnaqqsa għal elvitegravir fil-grupp ta' Genvoya meta mqabbla ma' iżolati tal-HIV-1 minn 7 fost 20 pazjent (35%) fil-grupp ta' E/C/F/TDF, iżolati tal-HIV-1 minn 8 pazjenti (36%) kellhom suxxettibbiltà mnaqqsa għal emtricitabine fil-grupp ta' Genvoya

meta mqabbla ma' iżolati tal-HIV-1 minn 7 pazjenti (35%) fil-grupp ta' E/C/F/TDF. Pazjent wiehed fil-grupp ta' Genvoya (1 minn 22 [4.5%]) u 2 pazjenti fil-grupp ta' E/C/F/TDF (2 minn 20 [10%]) kellhom suxxettibilità mnaqqa għal tenofovir.

F'pazjenti b'soppressjoni virali

Tliet pazjenti b'reżistenza emergenti ta' HIV-1 għal Genvoya ġew identifikati (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) sa Ġimgħa 96 fi studju kliniku dwar pazjenti b'soppressjoni virali li qalbu minn kors li kien fih emtricitabine/tenofovir disoproxil u t-tielet mediċina (GS-US-292-0109, n = 959).

Pazjenti koinfettati b'HIV u HBV

Fi studju kliniku ta' pazjenti bl-HIV b'soppressjoni virali koinfettati b'epatite B kronika, li rċevew Genvoya għal 48 ġimgħa (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pazjenti kkwalifikaw għall-analiżi tar-reżistenza. F'dawn iż-żewġ pazjenti, ma ġewx identifikati sostituzzjonijiet ta' aċidi amminiċi assoċjati ma' reżistenza għal xi wiehed mill-komponenti ta' Genvoya f'HIV-1 jew HBV.

Reżistenza inkroċjata f'pazjenti infettati bl-HIV-1, li qatt ma ngħataw trattament fil-passat jew pazjenti b'soppressjoni virali

Virusijiet reżistenti għal elvitegravir juru gradi varji ta' reżistenza inkroċjata għall-INSTI raltegravir skont it-tip u n-numru ta' mutazzjonijiet. Virusijiet li jesprimu l-mutazzjonijiet T66I/A iżommu s-suxxettibilità għal raltegravir, filwaqt li l-biċċa l-kbira tal-andamenti l-oħrajn urew suxxettibilità mnaqqa għal raltegravir. Virusijiet li jesprimu mutazzjonijiet ta' reżistenza għal elvitegravir jew raltegravir, iżommu s-suxxettibilità għal dolutegravir.

Virusijiet reżistenti għal emtricitabine bis-sostituzzjoni M184V/I kienu reżistenza inkroċjata għal lamivudine, iżda żammew is-sensittività għal didanosine, stavudine, tenofovir, u zidovudine.

Il-mutazzjonijiet K65R u K70E jirriżultaw f'suxxettibilità mnaqqa għal abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine, u tenofovir, iżda jżommu s-sensittività għal zidovudine.

Data klinika

Pazjenti infettati b'HIV-1 li qatt ma ngħataw trattament fil-passat

Fi studji GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111, il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew Genvoya (n = 866) darba kuljum jew elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil (bħala fumarate) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) darba kuljum. L-età medja kienet ta' 36 sena (medda 18-76), 85% kienu rġiel, 57% kienu Bojod, 25% kienu Suwed, u 10% kienu Asjatiċi. Dsatax fil-mija tal-pazjenti ġew identifikati bħala Ispaniċi/Latini. Il-medja tal-HIV-1 RNA fil-plażma fil-linja bażi kienet ta' 4.5 log₁₀ kopji/mL (medda 1.3-7.0) u 23% kellhom ammont virali fil-linja bażi ta' > 100,000 kopja/mL. Il-medja tal-ghadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kienet ta' 427 ċellula/mm³ (medda 0-1,360) u 13% kellhom ghadd ta' ċelluli CD4+ ta' < 200 ċellula/mm³.

Genvoya wera superjorità statistika meta kiseb HIV-1 RNA < 50 kopja/mL meta mqabbel ma' E/C/F/TDF f'Ġimgħa 144. Id-differenza fil-perċentwali kienet ta' 4.2% (95% CI: 0.6% sa 7.8%). Ir-riżultati miġbura tat-trattament wara 48 u 144 ġimgħa qed jintwerew f'Tabella 3.

Tabella 3: Riżultati viroloġiċi miġbura tat-trattament ta' studji GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111 f'Ġimgħat 48 u 144^{a,b}

	Ġimgħa 48		Ġimgħa 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 kopja/mL	92%	90%	84%	80%
Differenza fit-trattament	2.0% (95% CI: -0.7% sa 4.7%)		4.2% (95% CI: 0.6% sa 7.8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopja/mL^c	4%	4%	5%	4%
L-ebda data viroloġika fl-intervall ta' żmien ta'	4%	6%	11%	16%

	Ġimgha 48		Ġimgha 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Ġimgha 48 jew 144				
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba AE jew mewt ^d	1%	2%	1%	3%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba raġunijiet oħrajn u l-aħħar HIV-1 RNA < 50 kopja/mL disponibbli ^c	2%	4%	9%	11%
Data nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda fuq il-mediċina tal-istudju	1%	< 1%	1%	1%
Proporzjon (%) ta' pazjenti b'HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL skont is-sottogrupp				
Età				
< 50 sena	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 sena	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Sess tal-persuna				
Raġel	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Mara	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Razza				
Sewda	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Mhux sewda	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Ammont virali fil-linja bażi				
≤ 100,000 kopja/mL	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100,000 kopja/mL	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Għadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi				
< 200 ċellula/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 ċellula/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
HIV-1 RNA < 20 kopja/mL	84.4%	84.0%	81.1%	75.8%
Differenza fit-trattament	0.4% (95% CI: -3.0% sa 3.8%)		5.4% (95% CI: 1.5% sa 9.2%)	

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate

- a L-intervall ta' żmien tal-Ġimgha 48 kien bejn Jum 294 u 377 (inklużiv); L-intervall ta' żmien tal-Ġimgha 144 kien bejn Jum 966 u 1049 (inklużiv).
- b Fiż-żewġ studji, il-pazjenti ġew stratifikati skont HIV-1 RNA fil-linja bażi (≤ 100,000 kopja/mL, > 100,000 kopja/mL sa ≤ 400,000 kopja/mL, jew > 400,000 kopja/mL), skont l-għadd ta' ċelluli CD4+ (< 50 ċellula/μL, 50-199 ċellula/μL, jew ≥ 200 ċellula/μL), u skont ir-reġjun (Stati Uniti jew barra mill-Istati Uniti).
- c Jinkludi pazjenti li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew 144; pazjenti li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja; pazjenti li waqfu għal raġunijiet li m'humiex avveniment avvers (AE), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja u li meta waqfu kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.
- d Jinkludi pazjenti li waqfu minhabba AE jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn Jum 1 sal-intervall ta' żmien jekk dan ir-riżultat fl-ebda data viroloġika meta kienu fuq it-trattament matul l-intervall ta' żmien speċifikat.
- e Jinkludi pazjenti li waqfu għal raġunijiet li m'humiex AE, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; eż., irtiraw il-kunsens, nuqqas ta' follow-up, eċċ.

Il-medja taż-żieda mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ kienet ta' 230 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati bi Genvoya u ta' 211-il ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'E/C/F/TDF- (p = 0.024) f'Ġimgha 48, u 326 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati bi Genvoya u 305 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'E/C/F/TDF (p = 0.06) f'Ġimgha 144.

Pazjenti infettati b'HIV-1 b'soppressjoni virali

Fi Studju GS-US-292-0109, l-effikaċja u s-sigurtà li wieħed jaqleb minn jew efavirenz (EFV)/emtricitabine (FTC)/tenofovir disoproxil, FTC/tenofovir disoproxil flimkien ma' atazanavir (imsaħħah jew minn cobicistat jew ritonavir), jew E/C/F/TDF għal Genvoya ġew evalwati fi studju randomizzat, open-label ta' adulti b'soppressjoni virali nfettati bl-HIV-1 (HIV-1 RNA < 50 kopja/mL) (n = 1,436). Il-pazjenti jridu jkunu soppressi b'mod stabbli (HIV-1 RNA < 50 kopja/mL) fuq il-kors tal-linja bażi tagħhom għal mill-inqas 6 xhur u kellhom HIV-1 mingħajr ebda mutazzjonijiet ta'

reżistenza għal kwalunkwe mill-komponenti ta' Genvoya qabel id-dhul fl-istudju. Il-pazjenti ntgħazlu b' mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jew jaqilbu għal Genvoya fil-linja bażi (n = 959), jew jibqgħu fuq il-kors antiretrovirali tagħhom fil-linja bażi (n = 477). Il-pazjenti kellhom età medja ta' 41 sena (medda 21-77), 89% kienu rġiel, 67% kienu Bojod u 19% kienu Suwed. L-għadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 697 ċelluli/mm³ (medda 79-1,951). Il-pazjenti ġew stratifikati skont il-kors tat-trattament ta' qabel. Fl-ittestjar, 42% tal-pazjenti kienu qed jirċievu FTC/tenofovir disoproxil flimkien ma' atazanavir (imsaħħah minn jew cobicistat jew ritonavir), 32% tal-pazjenti kienu qed jirċievu E/C/F/TDF, u 26% tal-pazjenti kienu qed jirċievu EFV/FTC/tenofovir disoproxil.

Il-qlib minn kors ibbażat fuq tenofovir disoproxil għal Genvoya kien superjuri fiż-żamma ta' HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL meta mqabbel ma' li wiehed baqa' fuq il-kors tal-linja bażi (Tabella 4).

Tabella 4: Riżultati viroloġiċi ta' Studju GS-US-292-0109 f'Ġimghat 48^a u 96^b

	Ġimgha 48		Ġimgha 96	
	Genvoya (n = 959)	Kors fil-linja bażi (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Kors fil-linja bażi (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 kopja/mL	97%	93%	93%	89%
Differenza fit-trattament	4.1% (95% CI: 1.6% sa 6.7%, p < 0.001 ^c)		3.7% (95% CI: 0.4% sa 7.0%, p < 0.017 ^c)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopja/mL^d	1%	1%	2%	2%
L-ebda data viroloġika fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48/Ġimgha 96	2%	6%	5%	9%
Il-medicina tal-istudju twaqqfet minhabba AE jew mewt ^e	1%	1%	1%	3%
Il-medicina tal-istudju twaqqfet minhabba raġunijiet oħrajn u l-aħħar HIV-1 RNA < 50 kopja/mL disponibbli ^f	1%	4%	3%	6%
Data nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda fuq il-medicina tal-istudju	0%	< 1%	1%	< 1%
Proporzjon (%) ta' pazjenti b'HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL skont il-kors ta' trattament fil-passat				
EFV/FTC/tenofovir disoproxil	96%	90%	90%	86%
FTC/tenofovir disoproxil flimkien ma' atazanavir imsaħħah	97%	92%	92%	88%
E/C/F/TDF	98%	97%	96%	93%

EFV = efavirenz; FTC = emtricitabine; E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate

a L-intervall ta' żmien tal-Ġimgha 48 kien bejn Jum 294 u 377 (inklużiv).

b L-intervall ta' żmien tal-Ġimgha 96 kien bejn Jum 630 u 713 (inklużiv).

c Il-valur p għat-test tas-superjorità li jkabbel il-perċentwali tas-suċċess viroloġiku kien mit-test CMH stratifikat skont il-kors ta' trattament minn qabel (EFV/FTC/tenofovir disoproxil, FTC/tenofovir disoproxil flimkien ma' atazanavir imsaħħah, jew E/C/F/TDF).

d Jinkludi individwi li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew Ġimgha 96; individwi li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja; individwi li waqfu għal raġunijiet li m'humiex avveniment avvers (AE), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja u li meta waqfu kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.

e Jinkludi pazjenti li waqfu minhabba AE jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn Jum 1 sal-intervall ta' żmien jekk dan irriżulta fl-ebda data viroloġika meta kienu fuq it-trattament matul l-intervall ta' żmien speċifikat.

f Jinkludi individwi li waqfu għal raġunijiet li m'humiex AE, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; eż., irtiraw il-kunsens, nuqqas ta' follow-up, eċċ.

Pazjenti infettati bl-HIV-1 b'indeboliment renali hafif sa moderat

Fi Studju GS-US-292-0112, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Genvoya ġew evalwati fi studju kliniku *open-label* ta' 242 pazjent infettati bl-HIV-1 b'indeboliment renali hafif sa moderat (eGFR_{CG}: 30-69 mL/min). Il-pazjenti ġew soppressi b'mod virali (HIV-1 RNA < 50 kopja/mL) għal mill-inqas 6 xhur qabel ma qalbu għal Genvoya. L-età medja kienet ta' 58 sena (medda 24-82), bi 63 pazjent (26%) li kellhom ≥ 65 sena. Disa' u sebghin fil-mija kienu rġiel, 63% kienu Bojod, 18% kienu Suwed, u 14% kienu Asjatiċi. Tlettax fil-mija tal-pazjenti ġew identifikati bħala Ispaniċi/Latini. Fil-linja bażi, 80 pazjent (33%) kellhom eGFR_{CG} ta' < 50 mL/min u 162 pazjent kellhom eGFR_{CG} ta' ≥ 50 mL/min. Fil-linja bażi, l-eGFR medjan kien ta' 56 mL/min. L-għadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 664 ċelluli/mm³ (medda 126-1,813).

F'Ġimgha 144, 83.1% (197/237 pazjent) zammew HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL wara li qalbu għal Genvoya.

Fi Studju GS-US-292-1825, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Genvoya kienu evalwati fi studju kliniku, *open-label*, bi grupp wiehed li fih 55 adult infettati bl-HIV-1 b'marda tal-kliewi fl-ahhar stadju (eGFR_{CG} < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika għal mill-inqas 6 xhur qabel ma qalbu għal Genvoya. Il-pazjenti kienu soppressi b'mod viroloġiku (RNA ta' HIV-1 ta' < 50 kopja/mL) għal mill-inqas 6 xhur qabel ma qalbu għal Genvoya.

L-età medja kienet ta' 48 sena (medda 23-64). Sitta u sebghin fil-mija kienu rġiel, 82% kienu Suwed u 18% kienu Bojod. Hmistax fil-mija tal-pazjenti identifikaw bħala Ispaniċi/Latino. L-għadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 545 ċellula/mm³ (medda 205-1473). F'Ġimgha 48, 81.8% (45/55 pazjent) zammew l-RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL wara li qalbu għal Genvoya. Ma kien hemm l-ebda bidla klinikament sinifikanti fit-testijiet tal-laboratorju tal-lipidi waqt is-sawm f'pazjenti li qalbu għal Genvoya.

Pazjenti koinfettati b'HIV u HBV

Fi-Istudju *open-label* GS-US-292-1249, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Genvoya kienu evalwati f'pazjenti adulti koinfettati b'HIV-1 u epatite B kronika. Disgħa u sittin mit-72 pazjent kienu fuq terapija antiretrovirali preċedenti li kienet tinkludi tenofovir disoproxil. Fil-bidu tat-trattament b'Genvoya, it-72 pazjent kienu ilhom b'soppressjoni tal-HIV (RNA ta' HIV-1 ta' < 50 kopja/mL) għal mill-inqas 6 xhur bi jew mingħajr soppressjoni ta' DNA ta' HBV u kellhom funzjoni tal-fwied ikkumpensata. L-età medja kienet ta' 50 sena (firxa ta' 28-67), 92% tal-pazjenti kienu rġiel, 69% kienu Bojod, 18% kienu Suwed, u 10% kienu Asjatiċi. L-għadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 636 ċellula/mm³ (firxa ta' 263-1498). Sitta u tmenin fil-mija tal-pazjenti (62/72) kellhom soppressjoni ta' HBV (DNA ta' HBV < 29 IU/mL) u 42% (30/72) kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja bażi.

Mill-pazjenti li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja bażi, 1/30 (3.3%) kisbu serokonverżjoni għal anti-HBe f'Ġimgha 48. Mill-pazjenti li kienu pożittivi għal HBsAg fil-linja bażi, 3/70 (4.3%) kisbu serokonverżjoni għal anti-HBs f'Ġimgha 48.

F'Ġimgha 48, 92% tal-pazjenti (66/72) zammew RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL wara li qalbu għal Genvoya. Il-bidla medja fil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgha 48 kienet ta' -2 ċelluli/mm³. Tnejn u disgħin fil-mija (66/72 pazjent) kellhom DNA ta' HBV < 29 IU/mL bl-użu ta' analiżi ta' nieqsa = falliment f'Ġimgha 48. Mit-62 pazjent b'soppressjoni ta' HBV fil-linja bażi, 59 baqgħu soppressi u 3 kellhom *data* nieqsa. Mill-10 pazjenti li ma kellhomx soppressjoni ta' HBV fil-linja bażi (DNA ta' HBV ≥ 29 IU/mL), 7 saru soppressi, 2 kellhom DNA ta' HBV li baqgħet tiġi osservata, u 1 kellu *data* nieqsa.

Hemm *data* klinika limitata dwar l-użu ta' Genvoya f'pazjenti koinfettati b'HIV/HBV li qatt ma ħadu trattament qabel.

Tibdil fil-kejl tad-densità minerali tal-ghadam

Fi studji f'pazjenti li qatt ma nġataw trattament fil-passat, Genvoya ġie assoċjat ma' tnaqqis iżgħar fid-densità minerali tal-ghadam (BMD - *bone mineral density*) meta mqabbel ma' E/C/F/TDF kif

imkejla permezz ta' analizi DXA tal-ġenbejn (bidla medja: -0.8% vs -3.4%, $p < 0.001$) u tas-sinsla lumbari (bidla medja: -0.9% vs -3.0%, $p < 0.001$) wara 144 ġimgħa ta' kura.

Titjib fil-BMD ġie osservat 96 ġimgħa wara li l-pazjenti qalbu għal Genvoya minn kors li kien fih tenofovir disoproxil meta mqabbla ma' dawg li żammew il-kors li kien fih tenofovir disoproxil.

Tibdil fil-kejl tal-funzjoni renali

Fi studji f'pazjenti li qatt ma nġataw trattament fil-passat, Genvoya ġie assoċjat ma' impatt iżgħar fuq parametri tas-sigurtà renali (kif imkejla wara 144 ġimgħa ta' trattament mir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata bil-metodu Cockcroft-Gault, u l-proporzjon ta' proteina fl-awrina mal-kreatinina u wara 96 ġimgħa ta' trattament mill-proporzjon ta' albumina fl-awrina mal-kreatinina) meta mqabbel ma' E/C/F/TDF (ara wkoll sezzjoni 4.4). Wara 144 ġimgħa ta' trattament, l-ebda individwu ma waqqaf Genvoya minhabba avveniment avvers fil-kliewi li żviluppa minhabba t-trattament meta mqabbel ma' 12-il individwu li waqqfu E/C/F/TDF ($p < 0.001$).

Profil tas-sigurtà renali mtejjeb inżamm sa Ġimgħa 96 f'pazjenti li qalbu għal Genvoya meta mqabbla ma' dawg li baqgħu fuq kors li kien fih tenofovir disoproxil.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Istudju GS-US-292-0106

Fi Studju GS-US-292-0106, l-effikaċja, is-sigurtà u l-farmakokinetika ta' Genvoya ġew evalwati fi studju *open-label* f'adolesxenti infettati bl-HIV-1, li qatt ma nġataw trattament fil-passat bejn l-etajiet ta' 12 sa < 18-il sena li jiżnu ≥ 35 kg ($n = 50$) f'Koorti 1, fi tfal soppressi b'mod viroloġiku bejn l-etajiet ta' 7 sa < 12-il sena li jiżnu > 25 kg ($n = 52$) f'Koorti 2, u fi tfal soppressi b'mod viroloġiku bejn l-etajiet ta' 3 sa 9 snin, li jiżnu ≥ 14 sa < 25 kg ($n = 27$) f'Koorti 3.

Pazjenti f'Koorti 1 kellhom età medja ta' 15-il sena (medda 12 sa 17-il sena), kienu 44% irġiel, 12% Asjatiċi, u 88% Suwed. Fil-linja bażi, il-medja ta' HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta' $4.6 \log_{10}$ kopji/mL, il-medjan tal-ġhadd ta' ċelluli CD4+ kien ta' 456 ċellula/mm³ (medda: 95 to 1,110), u l-medjan ta' CD4+% kien ta' 23% (medda: 7 sa 45%). Globalment, 22% kellhom HIV-1 RNA fil-plażma fil-linja bażi ta' $> 100,000$ kopja/mL.

Wara 48 ġimgħa, ir-rata ta' rispons viroloġiku għal Genvoya f'adolesxenti infettati bl-HIV-1 li qatt ma nġataw trattament fil-passat, kienet simili għal rati ta' rispons fl-istudji ta' adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma nġataw trattament fil-passat. F'pazjenti ttrattati bi Genvoya, 92% (46/50) kisbu HIV-1 RNA < 50 kopja/mL. Iż-żieda medja mil-linja bażi fl-ġhadd ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgħa 48 kien ta' 224 ċellula/mm³. Tliet pazjenti kellhom insuffiċjenza viroloġika f'Ġimgħa 48; ma kien hemm l-ebda reżistenza viroloġika osservata għal Genvoya.

Il-pazjenti f'Koorti 2 kellhom età medja ta' 10 snin (firxa: 7 sa 11), piż medju fil-linja bażi ta' 32 kg (medda: 26 sa 58), 42% kienu rġiel, 25% Asjatiċi u 71% Suwed. Fil-linja bażi, l-ġhadd medjan ta' ċelluli CD4+ kien ta' 926 ċellula/mm³ (firxa: 336 sa 1,611), u CD4+% medjan kien ta' 38% (medda: 23 sa 51%).

Wara bidla għal Genvoya, 98% (51/52) tal-pazjenti f'Koorti 2 baqgħu soppressi (RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL) f'Ġimgħa 48. Il-bidla medja mil-linja bażi fl-ġhadd u l-persentaġġ ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgħa 48 kienet ta' -66 ċellula/mm³ u -0.6%, rispettivament. Wieħed mit-52 pazjent issodisfa l-kriterji għall-inkluzjoni fil-popolazzjoni tal-analizi tar-reżistenza sal-Ġimgħa 48; ma nstabat l-ebda reżistenza ġdida għal Genvoya sal-Ġimgħa 48.

Il-pazjenti f'Koorti 3 kellhom età medja ta' 6 snin (firxa: 3 sa 9), piż medju fil-linja bażi ta' 19-il kg (firxa: 15 sa 24), 37% kienu rġiel, 11% Asjatiċi u 89% Suwed. Fil-linja bażi, l-ġhadd medjan ta' ċelluli CD4+ kien ta' 1061 ċellula/mm³ (firxa: 383 sa 2401), u CD4+% medjan kien ta' 37% (firxa: 24 sa 53%).

Wara bidla għal Genvoya, 96% (26/27) tal-pazjenti f'Koorti 3 baqghu soppressi (RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL) f'Gimgha 48. Il-bidla medja mil-linja bażi fl-għadd u l-persentaġġ ta' ċelluli CD4+ f'Gimgha 48 kienet ta' -179 ċellula/mm³ u 0.2%, rispettivament. Pazjent wiehed kellu insuffiċjenza viroloġika f'Gimgha 48; ma nstabex l-ebda reżistenza ġdida għal Genvoya sa Gimgha 48.

L-Istudju GS-US-292-1515

Fl-Istudju GS-US-292-1515, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Genvoya kienu evalwati fi studju *open-label* f'adolesxenti infettati b'HIV-1, soppressi b'mod viroloġiku bejn l-etajiet ta' 12 u 18-il sena li jiżnu ≥ 35 kg (n = 50).

Il-pazjenti fl-istudju kellhom età medjana ta' 15-il sena (firxa: 12 sa 17-il sena), 64% kienu nisa u 98% kienu suwed. Fil-linja bażi l-għadd medjan ta' ċelluli CD4+ kien ta' 742 ċellula/mm³ (firxa: 255 sa 1246) u l-għadd medjan ta' CD4+% kien ta' 34% (firxa: 21 sa 53%).

Wara li qalbu għal Genvoya, 90% (45/50) tal-pazjenti baqghu soppressi (RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL) f'Gimgha 48. Il-bidla medja mil-linja bażi fl-għadd u l-perċentwal ta' ċelluli CD4+ f'Gimgha 48 kienet ta' -43 ċellula/mm³ u -0.1%, rispettivament. Hames individwi kellhom insuffiċjenza viroloġika sal-aħħar tal-istudju; ma kienet osservata l-ebda reżistenza fenotipika jew ġenotipika għal Genvoya.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ghoti mill-halq mal-ikel f'pazjenti infettati bl-HIV-1, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma gew osservati madwar 4 sigħat wara d-doża għal elvitegravir, 3 sigħat wara d-doża għal cobicistat, 3 sigħat wara d-doża għal emtricitabine, u siegħa wara d-doża għal tenofovir alafenamide. Il-medja fl-istat fiss tas- C_{max} , AUC_{tau} , u C_{trough} (medja ± SD) f'pazjenti infettati bl-HIV-1, rispettivament, kienet $1.7 \pm 0.39 \mu\text{g/mL}$, $23 \pm 7.5 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, u $0.45 \pm 0.26 \mu\text{g/mL}$ għal elvitegravir, li tipprovdni quotient impeditur ta' ~10 (proporzjon ta' C_{trough} : IC_{95} aġġustat għat-twahhil mal-proteina għal HIV-1 virus wild-type). Il-medji korrispondenti fl-istat fiss tas- C_{max} , AUC_{tau} , u C_{trough} (medja ± SD) kienu $1.1 \pm 0.40 \mu\text{g/mL}$, $8.3 \pm 3.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, u $0.05 \pm 0.13 \mu\text{g/mL}$ għal cobicistat; $1.9 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$, $13 \pm 4.5 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, u $0.14 \pm 0.25 \mu\text{g/mL}$ għal emtricitabine. Il-medja fl-istat fiss tas- C_{max} u AUC_{tau} għal tenofovir alafenamide kienet $0.16 \pm 0.08 \mu\text{g/mL}$ u $0.21 \pm 0.15 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, rispettivament.

Għal elvitegravir, is- C_{max} u l- AUC żdiedu bi 22% u 36% b'ikla hafifa, u b'56% u 91% b'ikla b'ammont għoli ta' xaham, meta mqabbla ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem. L-esponimenti għal cobicistat ma kinux affettwati minn ikla hafifa u għalkemm kien hemm tnaqqis modest ta' 24% u 18% fis- C_{max} u fl- AUC rispettivament b'ikla b'ammont għoli ta' xaham, l-ebda differenza ma giet osservata fl-effett tiegħu li jtejjeb il-farmakokinetika fuq elvitegravir. L-esponimenti għal emtricitabine ma kinux affettwati minn ikla hafifa jew b'ammont għoli ta' xaham. Fir-rigward ta' kundizzjonijiet fl-istat sajjem, l-ghoti ta' Genvoya ma' ikla hafifa (~400 kcal, 20% xaham) jew ikla b'hafna xaham (~800 kcal, 50% xaham) ma affettwax l-esponimenti globali ta' tenofovir alafenamide għal grad klinikament sinifikanti (AUC li kien bejn wiehed u iehor 15% u 18% oghla ma' ikla hafifa jew ikla b'hafna xaham, rispettivament, meta mqabbla mal-istat sajjem).

Distribuzzjoni

Elvitegravir jehel b'rata ta' 98-99% mal-proteini fil-plażma tal-bniedem u t-twahhil hu indipendenti mill-konċentrazzjoni tal-medicina fuq il-medda ta' 1 ng/mL sa 1.6 $\mu\text{g/mL}$. Il-medja tal-proporzjon tal-konċentrazzjoni tal-medicina fil-plażma mqabbla ma' dik fid-demm kienet ta' 1.37.

Cobicistat jehel b'rata ta' 97-98% mal-proteini tal-plażma tal-bniedem u l-medja tal-proporzjon tal-konċentrazzjoni tal-medicina fil-plażma mqabbla ma' dik fid-demm kienet ta' 2.

It-twaħħil *in vitro* ta' emtricitabine ma' proteini tal-plażma umana kienet ta' < 4% u indipendenti mill-konċentrazzjoni fil-medda ta' 0.02-200 µg/mL. F'konċentrazzjoni massima fil-plażma, il-medja tal-proporzjon tal-konċentrazzjoni tal-mediċina fil-plażma mqabbla ma' dik fid-demm kienet ta' ~1.0 u l-medja tal-proporzjon tal-konċentrazzjoni fil-plażma mqabbla ma' dik fis-semen kienet ta' ~4.0.

It-twaħħil *in vitro* ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma umana hu ta' < 0.7% u hu indipendenti mill-konċentrazzjoni fuq il-medda ta' 0.01-25 µg/mL. It-twaħħil *ex vivo* ta' tenofovir alafenamide ma' proteini tal-plażma umana fil-kampjuni miġbura waqt l-istudji kliniċi kien ta' madwar 80%.

Bijotrasformazzjoni

Elvitegravir jgħaddi minn metabolizmu primarju ossidattiv permezz ta' CYP3A, u jiġi glukuronidat b'mod sekondarju permezz tal-enzimi ta' UGT1A1/3. Wara l-ghoti mill-halq ta' [¹⁴C]-elvitegravir imsahħaħ, elvitegravir kien l-ispeċi predominanti fil-plażma, li jirrappreżenta ~94% tar-radjuattività li kienet tiċċirkola. Hydroxylation aromatika u alifatika jew metaboliti tal-glukoronidazzjoni kienu preżenti f'livelli baxxi ħafna, u juru attività antivirali kontra l-HIV li kienet iktar baxxa b'mod konsiderevoli, u ma jikkontribwixxux għall-attività antivirali globali ta' elvitegravir.

Cobicistat hu metabolizzat permezz ta' CYP3A (maġġuri)- u ossidazzjoni medjata minn CYP2D6 (minuri)- u ma jgħaddix minn glukoronidazzjoni. Wara l-ghoti mill-halq ta' [¹⁴C]-cobicistat, 99% tar-radjuattività li kienet tiċċirkola fil-plażma kienet cobicistat mhux mibdul.

Studji *in vitro* jindikaw li emtricitabine mhuwiex impeditur ta' enzimi CYP tal-bniedem. Wara l-ghoti ta' [¹⁴C]-emtricitabine, irkupru komplet tad-doża ta' emtricitabine inkiseb fl-awrina (~86%) u fl-ippurgar (~14%). Tlettax fil-mija tad-doża giet irkuprata fl-awrina bħala tliet metaboliti putattivi. Il-bijotrasformazzjoni ta' emtricitabine tinkludi l-ossidazzjoni tat-thiol *moiety* biex tiffurma 3'-sulphoxide diastereomers (~9% tad-doża) u l-konjugazzjoni ma' glucuronic acid biex tiffurma 2'-O-glucuronide (~4% tad-doża). L-ebda metaboliti oħrajn ma kienu identifikabbli.

Il-metabolizmu hu passagġ maġġuri tal-eliminazzjoni għal tenofovir alafenamide fil-bnedmin, li jammonta għal > 80% ta' doża orali. Studji *in vitro* wrew li tenofovir alafenamide jiġi metabolizzat għal tenofovir (metabolit maġġuri) minn cathepsin A f'PBMCs (li jinkludu limfoċiti u ċelluli HIV oħrajn fil-mira) u makrofaġi; u minn carboxylesterase-1 fl-epatoċiti. *In vivo*, tenofovir alafenamide jiġi idrolizzat fiċ-ċelluli biex jiffurma tenofovir (metabolit maġġuri), li jiġi fosforilat għall-metabolit attiv tenofovir diphosphate. Fi studji kliniċi fuq il-bniedem, doża orali ta' 10 mg ta' tenofovir alafenamide fi Genvoya irriżultat f'konċentrazzjonijiet ta' tenofovir diphosphate ta' > 4 darbiet oghla f'PBMCs u konċentrazzjonijiet > 90% iktar baxxi ta' tenofovir fil-plażma meta mqabbla ma' doża orali ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate) f'E/C/F/TDF.

In vitro, tenofovir alafenamide ma jiġix metabolizzat minn CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6. Tenofovir alafenamide jiġi metabolizzat minimament minn CYP3A4. Meta ngħata flimkien ma' CYP3A inducer probe moderat efavirenz, l-esponiment ta' tenofovir alafenamide ma ġiex affettwat b'mod sinifikanti. Wara l-ghoti ta' tenofovir alafenamide, ir-radjuattività [¹⁴C] fil-plażma uriet profil dipendenti fuq il-ħin, b'tenofovir alafenamide bħala l-ispeċi l-aktar abbondanti fil-ftit sigħat inizjali, u uric acid fil-perjodu li kien fadal.

Eliminazzjoni

Wara l-ghoti mill-halq ta' [¹⁴C]-elvitegravir/ritonavir, 94.8% tad-doża giet irkuprata fl-ippurgar, u dan kien konsistenti mat-tneħħija ta' elvitegravir mill-fwied u l-marrara; 6.7% tad-doża mogħtija giet irkuprata fl-awrina. Il-medjan tal-*half-life* terminali fil-plażma ta' elvitegravir wara l-ghoti ta' E/C/F/TDF hu ta' madwar 12.9 sigħat.

Wara l-ghoti mill-halq ta' [¹⁴C]-cobicistat, 86% u 8.2% tad-doża giet irkuprata fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Il-medjan tal-*half-life* terminali fil-plażma ta' cobicistat wara l-ghoti ta' E/C/F/TDF hu ta' madwar 3.5 sigħat u l-esponimenti assoċjati ta' cobicistat jipprovdu lil elvitegravir b'C_{trough} ta' madwar 10 darbiet oghla minn IC₉₅ aġġustat għat-twaħħil tal-proteina għal virus HIV-1 wild-type.

Emtricitabine jiġi eliminat prinċipalment mill-kliwi bl-irkupru komplet tad-doża fl-awrina (madwar 86%) u fl-ippurgar (madwar 14%). Tlettax fil-mija tad-doża ta' emtricitabine ġiet irkuprata fl-awrina bħala tliet metaboli. It-tneħħija sistemika ta' emtricitabine kienet fil-medja ta' 307 mL/min. Wara l-ghoti mill-halq, il-half-life tal-eliminazzjoni ta' emtricitabine hija ta' madwar ta' 10 sigħat.

It-tneħħija mill-kliwi ta' tenofovir alafenamide intatt, hu passagg minuri b' < 1% tad-doża li tiġi eliminata fl-awrina. Tenofovir alafenamide jiġi eliminat primarjament wara metabolizmu għal tenofovir. Tenofovir alafenamide u tenofovir għandhom half-life medjana fil-plazma ta' 0.51 u 32.37 sigħat, rispettivament. Tenofovir jiġi eliminat mill-ġisem mill-kliwi, kemm permezz ta' filtrazzjoni glomerulari kif ukoll tnixxija tubulari attiva.

Farmokokinetika f' popolazzjonijiet speċjali

Età, sess, u l-etnicità

L-ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament rilevanti minhabba s-sess jew etnicità ma ġew identifikati għal elvitegravir imsaħħa b' cobicistat, cobicistat, emtricitabine jew tenofovir alafenamide.

Espionimenti ta' elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir, u tenofovir alafenamide li nkisbu f' 24 pazjent adolexxent li kellhom minn 12 sa < 18-il sena li rċew Genvoya fi Studju GS-US-292-0106, kienu simili għal esponimenti li nkisbu f' adulti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat wara l-ghoti ta' Genvoya (Tabella 5).

Tabella 5: Il-farmakokinetika ta' elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir, u tenofovir alafenamide f' adolexxenti u adulti li qatt ma ngħataw antiretrovirali fil-passat

	Adolexxenti ta' età minn 12 sa < 18-il sena, ≥ 35 kg					Adulti				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	EVG ^c	COBI ^c	FTC ^c	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•h/mL)	23,840.1 (25.5)	8,240.8 (36.1) ^b	14,424.4 (23.9)	242.8 ^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 = elvitegravir; COBI = cobicistat; FTC = emtricitabine; TAF = tenofovir alafenamide fumarate; TFV = tenofovir

N/A = mhux applikabbli

Id-data hi pprezentata bħala medja (%CV).

a n = 24 adolexxenti

b n = 23 adolexxenti

c AUC_{last}

d n = 15-il adolexxent

e n = 19-il adult

f n = 539 (TAF) jew 841 (TFV) adult

Espionimenti medji għal elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir, u tenofovir alafenamide li ntlahqu fi tfal ta' età minn 8 snin sa < 12-il sena (> 25 kg; n = 23) li rċew Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg fl-istudju GS-US-292-0106 kienu oghla (20 sa 80%) mill-esponimenti medji miksuba fl-adulti (Tabella 6).

Tabella 6: Il-farmakokinetika ta' elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir, u tenofovir alafenamide fi tfal (b'età minn 8 sa < 12-il sena, > 25 kg) u adulti soppressi b'mod viroloġiku

	Tfal ta' età minn 8 sa < 12-il sena, > 25 kg					Adulti				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^a	TFV ^a	EVG ^c	COBI ^c	FTC ^c	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•h/mL)	33,813.9 (57.8) ^b	15,890.7 (51.7) ^c	20,629.2 (18.9) ^b	332.9 ^d (44.8)	440.2 (20.9)	22,797.0 (34.7)	9,459.1 (33.9)	11,714.1 (16.6)	206.4 (71.8)	292.6 (27.4)
C _{max} (ng/mL)	3,055.2 (38.7)	2,079.4 (46.7)	3,397.4 (27.0)	313.3 (61.2)	26.1 (20.8)	2,113.1 (33.7)	1,450.3 (28.4)	2,056.3 (20.2)	162.2 (51.1)	15.2 (26.1)
C _{tau} (ng/mL)	370.0 (118.5)	96.0 (168.7)	114.9 (24.1)	N/A	15.1 (24.9)	287.3 (61.7)	20.6 (85.2)	95.2 (46.7)	N/A	10.6 (28.5)

EVG = elvitegravir; COBI = cobicistat; FTC = emtricitabine; TAF = tenofovir alafenamide fumarate; TFV = tenofovir

N/A = mhux applikabbli

Id-data hija pprezentata bhala medja (%CV).

a n = 23 tifel u tifla;

b n = 22 tifel u tifla

c n = 20 tifel u tifla

d AUC_{last}

e n = 19-il adult

f n = 539 (TAF) jew 841 (TFV) adult

Esponimenti medji għal elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir, u tenofovir alafenamide li ntlahqu fi tfal b'età ta' $\geq$ sentejn (≥ 14 sa < 25 kg; n = 27) li rċewew Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg fl-istudju GS-US-292-0106 ġeneralment kienu oġhla (inqas mid-doppju) mill-esponimenti medji miksuba f'adulti li rċewew id-doża ta' 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg ta' Genvoya (Tabella 7).

Tabella 7: Il-farmakokinetika ta' elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir, u tenofovir alafenamide fi tfal (b'età ta' $\geq$ sentejn, ≥ 14 sa < 25 kg) u adulti soppressi b'mod viroloġiku

	Tfal b'età ta' $\geq$ sentejn, ≥ 14 sa < 25 kg					Adulti				
	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•siegħa/ mL)	33 245.6 (46.6) ^b	14 485.2 (49.5) ^d	19 468.1 (28.9)	327.8 ^f (59.5)	334.9 (22.9)	22 797.0 (34.7)	9 459.1 (33.9)	11 714.1 (16.6)	206.4 (71.8)	292.6 (27.4)
C _{max} (ng/mL)	3 297.2 (52.2)	1 525.5 (51.7)	3 007.4 (37.8)	286.6 (72.2)	19.6 (24.1)	2 113.1 (33.7)	1 450.3 (28.4)	2 056.3 (20.2)	162.2 (51.1)	15.2 (26.1)
C _{tau} (ng/mL)	277.5 (80.5) ^c	23.0 (100.2) ^e	82.5 (32.1)	N/A	11.4 (23.2)	287.3 (61.7)	20.6 (85.2)	95.2 (46.7)	N/A	10.6 (28.5)

EVG = elvitegravir; COBI = cobicistat; FTC = emtricitabine; TAF = tenofovir alafenamide fumarate; TFV = tenofovir

N/A = mhux applikabbli

Id-data hija pprezentata bhala medja (%CV).

a n = 27 tifel u tifla.

b n = 24 tifel u tifla.

c n = 22 tifel u tifla.

d n = 21 tifel u tifla.

e n = 18-il tifel u tifla.

f AUC_{last}.

g n = 19-il adult.

h n = 539 (TAF) jew 841 (TFV) adult.

Indeboliment renali

L-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' elvitegravir, cobicistat, tenofovir alafenamide, jew tenofovir ma ġew osservati bejn individwi b'saħħithom u f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' ≥ 15 mL/min u < 30 mL/min) fl-istudji ta' Fażi 1 ta' elvitegravir imsaħħah b'cobicistat jew ta' tenofovir alafenamide, rispettivament. Fi studju separat ta' Fażi 1 ta' emtricitabine wahdu, il-medja tal-esponiment sistemiku ta' emtricitabine kienet oġhla f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' < 30 mL/min) (33.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) milli f'individwi b'funzjoni normali renali (11.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$). Is-sigurtà ta' Genvoya ma ġietx stabbilita f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' ≥ 15 -il mL/min u < 30 mL/min).

Esponimenti għal emtricitabine u tenofovir fi 12-il pazjent b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika li rievew Genvoya fl-Istudju GS-US-292-1825 kienu sinifikament oghla milli f'pazjenti b'funzjoni renali normali. Ma kinux osservati differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' elvitegravir, cobicistat, jew tenofovir alafenamide f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika meta mqabbla ma' daww b'funzjoni renali normali. Ma ġewx identifikati problemi godda ta' sigurtà f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika li kienu qed jirċievu Genvoya (ara sezzjoni 4.8).

M'hemm l-ebda data farmakokinetika dwar elvitegravir, cobicistat, emtricitabine jew tenofovir alafenamide f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) mhux fuq emodijalisi kronika. Is-sigurtà ta' elvitegravir, cobicistat, emtricitabine jew tenofovir alafenamide ma ġietx stabbilita f'dawn il-pazjenti.

Indeboliment epatiku

Kemm elvitegravir kif ukoll cobicistat jiġu metabolizzati u eliminati prinċipalment mill-fwied. Studju dwar il-farmakokinetika ta' elvitegravir imsaħħaħ b'cobicistat twettaq f'pazjenti li ma kinux infettati b'HIV-1 b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh Klassi B). L-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' elvitegravir jew cobicistat ma ġew osservati bejn pazjenti b'indeboliment epatiku moderat u individwi b'funzjoni tal-fwied normali. L-effett ta' indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C) fuq il-farmakokinetika ta' elvitegravir jew cobicistat ma ġiex studjat.

Il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku; madankollu, emtricitabine ma jiġix metabolizzat b'mod sinifikanti mill-enzimi tal-fwied, u għalhekk l-impatt ta' indeboliment epatiku għandu jkun limitat.

Tibdil klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide jew tal-metabolit tiegħu tenofovir ma kienx osservat f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat. F'pazjenti b'indeboliment epatiku sever, il-konċentrazzjonijiet totali fil-plażma ta' tenofovir alafenamide u tenofovir huma aktar baxxi minn daww osservati f'individwi b'funzjoni tal-fwied normali. Meta kkoreġuti għall-irbit mal-proteini, il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide mhux marbut (hieles) fil-plażma f'indeboliment epatiku sever u funzjoni tal-fwied normali huma simili.

Infezzjoni bil-virus tal-epatite B u/jew epatite Ċ ukoll

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ma ġietx evalwata b'mod shiħ f'pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B u/jew Ċ. Data limitata minn analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni (n = 24) indikat li infezzjoni bil-virus tal-epatite B u/jew Ċ ma kellha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponimenti ta' elvitegravir imsaħħaħ.

Tqala u wara t-twelid

Ir-riżultati rappurtati minn studju prospettiv (IMPAACT P1026s) urew li t-trattament b'korsijiet li jkun fihom cobicistat u elvitegravir matul it-tqala jirriżulta f'esponimenti aktar baxxi għal cobicistat u elvitegravir (Tabella 8).

Tabella 8: Bidliet fil-parametri tal-farmakokinetika mill-istudju IMPAACT P1026s għal cobicistat u elvitegravir f'nisa li jirċievu korsijiet li jkun fihom cobicistat u elvitegravir matul it-tieni u t-tielet trimestru ta' tqala meta mqabbla ma' data akkoppjata ta' wara t-twelid.

Paragun ma' data ta' wara t-twelid akkoppjata, n	Bidla % medja fil-parametri tal-farmakokinetika ta' elvitegravir ^a			Bidla % medja fil-parametri tal-farmakokinetika ta' cobicistat ^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 = it-tieni trimestru; 3T = it-tielet trimestru; PP = wara t-twelid

a paraguni akkoppjati

b P<0.10 imqabbla ma' wara t-twelid

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Elvitegravir kien negattiv f' test *in vitro* għal mutageniċità batterjali (it-test ta' Ames) u negattiv f' assaġġ *in vivo* tal-mikronukleu tal-firien f' doġi sa 2,000 mg/kg. F' test *in vitro* dwar aberrazzjonijiet kromosomali, elvitegravir kien negattiv b' attivazzjoni metabolika; madankollu, ġie osservat rispons ekwivoku mingħajr attivazzjoni.

Cobicistat ma kienx mutageniku jew klastogeniku f' assaġġi ta' ġenotossiċità konvenzjonali. Studji *ex vivo* fil-fniek u studji *in vivo* fil-klieb jissuġġerixxu li cobicistat għandu potenzjal baxx għat-titwil tal-QT, u jista' jgħaddi bi ftit l-intervall tal-PR u jnaqqas il-funzjoni ventrikulari fuq in-naħa tax-xellug f' konċentrazzjonijiet li kienu mill-inqas 1 l-il darba oġġla mill-esponiment fil-bniedem fid-doża rakkomandata ta' 150 mg. Fi studju kliniku dwar il-bniedem li sar fuq 35 individwu b' saħħtu, twettqu ekokardjogrammi fil-linja bażi u wara li l-individwi rċievu 150 mg ta' cobicistat darba kuljum għal mill-inqas 15-il jum, ma ġie indikat l-ebda tibdil klinikament sinifikanti fil-funzjoni ventrikulari fuq in-naħa tax-xellug.

Studji dwar tossiċità riproduttiva fil-firien u fil-fniek b' cobicistat ma wrew l-ebda effetti fuq it-tgħammir, il-fertilità, it-tqala jew fuq il-parametri tal-fetu. Madankollu żieda fit-telf ta' wara l-impjantazzjoni u tnaqqis fil-piżijiet fetali ġew osservati fil-firien, assoċjati ma' tnaqqis sinifikanti fil-piżijiet tal-ġisem tal-omm f' doġa ta' 125 mg/kg/kuljum.

Tagħrif mhux kliniku dwar emtricitabine ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effetti tossiku minn doġi ripetuti, effetti tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Elvitegravir, cobicistat, u emtricitabine kollha wrew riskju ta' kanċer baxx fil-ġrieden u l-firien.

Studji mhux kliniċi ta' tenofovir alafenamide fil-firien u l-klieb żvelaw l-għadam u l-kliwi bħala l-organi fil-mira primarji tat-tossiċità. It-tossiċità fl-għadam kienet osservata bħala tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam fil-firien u l-klieb f' esponimenti ta' tenofovir mill-inqas erba' darbiet akbar minn daww mistennija wara l-ġħoti ta' Genvoya. Infiltrazzjoni minimali ta' istjoċiti kienet preżenti fl-għajnejn tal-klieb f' esponimenti ta' tenofovir alafenamide u tenofovir ta' madwar 4 u 17-il darba ikbar, rispettivament, minn daww mistennija wara l-ġħoti ta' Genvoya.

Tenofovir alafenamide ma kienx mutageniku jew klastogeniku f' assaġġi ta' ġenotossiċità konvenzjonali.

Minhabba li hemm esponiment aktar baxx ta' tenofovir fil-firien u l-ġrieden wara l-ġħoti ta' tenofovir alafenamide meta mqabbel ma' tenofovir disoproxil, studji dwar il-karċinogeniċità u studji li sar fil-perjodi ta' qabel u wara t-twelid fuq il-firien, saru biss b' tenofovir disoproxil. Studji konvenzjonali ta' riskju ta' kanċer u effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Studji dwar it-tossiċità fis-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effetti fuq it-tgħammir, fertilità, tqala jew fuq xi parametru tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieħ fi studju dwar it-tossiċità li sar qabel u wara t-twelid f' doġi li kienu tossiċi għall-omm.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose (bħala monohydrate)
Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Silicon dioxide (E551)
Sodium lauryl sulphate
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Polyethylene glycol (E1521)
Talc (E553b)
Iron oxide isfar (E172)
Indigo carmine aluminium lake (E132) (Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg pilloli biss)
Iron oxide iswed (E172) (Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg pilloli biss)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) bi polypropylene continuous-thread, b'għatu li ma jinfethax mit-tfal, infurra b'rita tal-fojl tal-aluminju attivata b'induzzjoni li fih 30 pillola miksija b'rita. Kull flixxun fih desikkant tas-silica gel u kolja tal-polyester.

Id-daqsijiet tal-pakketti li għejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 Novembru 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 17 Settembru 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita
elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' elvitegravir, 150 mg ta' cobicistat, 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate, ekwivalenti għal 10 mg ta' tenofovir alafenamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose, ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

30 pillola

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

90 (3 fliexken ta' 30) pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. **Żomm il-flixkun magħluq sewwa.**

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1061/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1061/002 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg [Pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. [Pakkett ta' barra biss]

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}
[Pakkett ta' barra biss]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTAR TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg pilloli miksija b'rita
elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 90 mg ta' elvitegravir, 90 mg ta' cobicistat, 120 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate, ekwivalenti għal 6 mg ta' tenofovir alafenamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose, ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

30 pillola

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

90 (3 fliexken ta' 30) pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. **Żomm il-flixkun magħluq sewwa.**

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1061/003 30 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1061/004 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg [Pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. [Pakkett ta' barra biss]

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}
[Pakkett ta' barra biss]

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg pilloli miksija b'rita
elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Genvoya u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Genvoya
3. Kif għandek tiehu Genvoya
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Genvoya
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

Jekk Genvoya gie preskritt għat-tifel/tifla tiegħek, jekk joghġbok innota li l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett hija indirizzata lit-tifel/tifla tiegħek (f'dan il-każ jekk joghġbok aqra "t-tifel/tifla tiegħek" minflok "inti").

1. X'inhu Genvoya u għalxiex jintuża

Genvoya fih erba' sustanzi attivi:

- **elvitegravir**, medicina antiretrovirali magħrufa bħala impeditur ta' integrase
- **cobicistat**, medicina li ssahħah (enhancer) l-effetti ta' elvitegravir
- **emtricitabine**, medicina antiretrovirali magħrufa bħala impeditur tan-nucleoside reverse transcriptase (NRTI – nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
- **tenofovir alafenamide**, medicina antiretrovirali magħrufa bħala impeditur tan-nucleotide reverse transcriptase (NtRTI)

Genvoya hu pillola waħda għat-**trattament għal virus ta' l-immunodeficijenza umana 1 (HIV-1)** fl-adulti, adolexxenti u tfal li jkollhom sentejn u aktar, li jiżnu mill-inqas 14-il kg.

Genvoya inaqas l-ammont ta' HIV fil-ġisem tiegħek. Dan ser itejjeb is-sistema immuni tiegħek u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni bl-HIV.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Genvoya

Tihux Genvoya

- **Jekk inti allerġiku għal elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir alafenamide, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6 ta' dan il-fuljett).**
- **Jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini:**
 - **alfuzosin** (jintuża għal trattament ta' glandola mkabbra tal-prostata)
 - **dabigatran** (jintuża għall-prevenzjoni u t-trattament ta' emboli tad-demm)
 - **amiodarone, quinidine** (jintużaw biex jikkoreġu tahbit irregolari tal-qalb)

- **carbamazepine, phenobarbital, phenytoin** (jintużaw għal prevenzjoni ta' aċċessjonijiet)
- **rifampicin** (jintuża għal prevenzjoni u għal trattament ta' tuberkulosi u infezzjonijiet oħrajn)
- **dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine** (jintużaw għal trattament ta' uġiġh ta' emigranja fir-ras)
- **cisapride** (jintuża biex ittaffi ċerti problemi fl-istonku)
- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*, rimedju li ġej mill-ħxejjex li jintuża għad-dipressjoni u l-ansjetà), jew prodotti li jinkluduh.
- **lomitapide, lovastatin, simvastatin** (jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm)
- **lurasidone, pimozide** (jintużaw għal trattament ta' ħsibijiet jew sensazzjonijiet mhux normali)
- **sildenafil** (meta jintuża għal trattament ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari – marda tal-pulmun li tagħmilha diffiċli biex tiehu n-nifs)
- **midazolam** li jingħata mill-halq, **triazolam** (jintużaw biex jgħinuk torqod u/jew biex itaffu l-ansjetà)

→ Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, **tihux Genvoya u għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tibqa' taħt it-trattament tat-tabib tiegħek waqt li tkun qed tiehu Genvoya.

Din il-medicina ma tfejjaqx l-infezzjoni ta' HIV. Waqt li tkun qed tiehu Genvoya inti xorta waħda tista' tiżviluppa infezzjonijiet u mard ieħor marbut mal-infezzjoni tal-HIV.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Genvoya:

- **Jekk għandek problemi fil-fwied jew kellek passat mediku ta' mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite.** Pazjenti b'mard fil-fwied li jinkludu epatite kronika B jew Ċ, li huma ttrattati bl-antitretrovirali, għandhom riskju oġġla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment jistgħu ikunu fatali. Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar kors ta' trattament għalik.

Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, il-problemi tal-fwied jistgħu jaggravaw wara li tieqaf tiehu Genvoya. Hu importanti li ma tiqafx tiehu Genvoya mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek: ara sezzjoni 3, *Tiqafx tiehu Genvoya*.

- **Jekk kellek mard tal-kliewi jew jekk it-testijiet urew problemi fil-kliewi tiegħek.** It-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-demm biex jimmonitorja kif jaħdmu l-kliewi tiegħek meta tibda u matul it-trattament b'Genvoya.

Waqt li tkun qed tiehu Genvoya

Ġaladarba tibda tiehu Genvoya, oqgħod attent għal:

- **Sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni**
- **Uġiġh jew ebusija fil-ġogi jew problemi fl-għadam**

→ **Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek immedatjament.** Għal aktar informazzjoni ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*.

Hemm il-possibbiltà li jista' jkollok problemi fil-kliewi meta tiehu Genvoya għal perjodu ta' żmien twil (ara *Twissijiet u prekawzjonijiet*).

Tfal u adolexxenti

Taghtix din il-mediċina lil tfal li jkollhom inqas minn sentejn, jew li jiżnu inqas minn 14-il kg irrISPettivament mill-età. L-użu ta' Genvoya fit-tfal li jkollhom inqas minn sentejn, jew li jiżnu inqas minn 14-il kg għadu ma ġiex studjat.

Mediċini ohra u Genvoya

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra. Genvoya jista' jinteraġixxi ma' mediċini oħrajn. B'riżultat ta' dan, l-ammonti ta' Genvoya jew ta' mediċini oħrajn fid-demmm tiegħek jistgħu jiġu affettwati. Dan jista' jwaqqaf il-mediċini tiegħek milli jaħdmu kif suppost, jew jista' jaggrava kwalunkwe effetti sekondarji. F'xi każijiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jaġġusta d-doża tiegħek jew jiċċekkja l-livelli tad-demmm tiegħek.

Mediċini li qatt ma jridu jittiehdu ma' Genvoya:

- **alfuzosin** (jintuża għal trattament ta' glandola mkabbra tal-prostata)
- **amiodarone, quinidine** (jintużaw biex jikkoreġu taħbit irregolari tal-qalb)
- **carbamazepine, phenobarbital, phenytoin** (jintużaw għal prevenzjoni ta' aċċessjonijiet)
- **dabigatran** (jintuża għall-prevenzjoni u t-trattament ta' emboli tad-demmm)
- **rifampicin** (jintuża għal prevenzjoni u għal trattament ta' tuberkuċiosi u infezzjonijiet oħrajn)
- **dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine** (jintużaw għal trattament ta' uġiġh ta' emigranja fir-ras)
- **cisapride** (jintuża biex ittaffi ċerti problemi fl-istonku)
- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), rimedju li ġej mill-ħxejjex li jintuża għad-dipressjoni u l-ansjetà), jew prodotti li jinkluduh
- **lomitapide, lovastatin, simvastatin** (jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol fid-demmm)
- **lurasidone, pimozide** (jintużaw għal trattament ta' ħsibijiet jew sensazzjonijiet mhux normali)
- **sildenafil** (meta jintuża għal trattament ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari – marda tal-pulmun li tagħmilha diffiċli biex tiehu n-nifs)
- **midazolam** li jingħata mill-ħalq, **triazolam** (jintużaw biex jgħinuk torqod u/jew biex itaffu l-ansjetà)

→ Jekk qed tiehu kwalunkwe minn dawn il-mediċini, **tihux Genvoya u ghid lit-tabib tiegħek immedjatement.**

Mediċini użati fit-trattament ta' infezzjoni bl-epatite B:

M'għandekx tiehu Genvoya ma' mediċini li fihom:

- **tenofovir alafenamide**
- **tenofovir disoproxil**
- **lamivudine**
- **adefovir dipivoxil**

→ Ghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini.

Tipi oħrajn ta' mediċina:

Tkellem mat-tabib tiegħek jekk qed tiehu:

- **antifungali**, li jintużaw għal trattament ta' infezzjonijiet fungali, bħal:
 - ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole u flucanazole
- **antibijotiċi**, li jintużaw għal trattament ta' infezzjonijiet batteriċi li jinkludu t-tuberkuċiosi, li fihom:
 - rifabutin, clarithromycin u telithromycin
- **antidepressanti**, li jintużaw għal trattament tad-dipressjoni:
 - mediċini li fihom trazodone jew escitalopram

- **sedattivi u mediċini ipnotiċi**, li jintużaw għal trattament tal-ansjetà:
 - buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem u lorazepam
 - **immunosoppressanti**, li jintużaw biex jikkontrollaw ir-rispons immuni ta' gismek wara trapjant, bħal:
 - ciclosporin, sirolimus u tacrolimus
 - **kortikosteroidi inklużi**:
 - betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone.
 Dawn il-mediċini jintużaw biex jikkuraw allergiji, aźma, mard ta' infjammazzjoni tal-imsaren, kundizzjonijiet infjammatorji tal-ġilda, tal-ġhajnejn, ġogi u muskoli u kundizzjonijiet infjammatorji oħrajn. Dawn il-mediċini ġeneralment jittiehdu mill-halq, man-nifs, jiġu injettati jew applikati fuq il-ġilda jew l-ġhajn. Jekk ma jkunux jistgħu jintużaw alternattivi, l-użu tiegħu għandu jsehh biss wara evalwazzjoni medika u taħt monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
 - **mediċini li jintużaw għal trattament tad-dijabete**:
 - metformin
 - **pillola tal-kontraċezzjoni**, li tintuża għall-prevenzjoni tat-tqala
 - **mediċini għal trattament ta' disfunzjoni erettili**, li jintużaw għat-trattament ta' impotenza, bħal:
 - sildenafil, tadalafil u vardenafil
 - **mediċini tal-qalb**, bħal:
 - digoxin, disopyramide, flecainide, lidocaine (li jista' jiġi injettat), mexiletine, propafenone, metoprolol, timolol, amlodipine, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine u verapamil
 - **mediċini li jintużaw għal trattament ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari**:
 - bosentan u tadalafil
 - **mediċini kontra t-tagħqid tad-demmi**, li jintużaw għall-prevenzjoni u t-trattament ta' emboli tad-demmi, bħal:
 - apixaban, edoxaban, rivaroxaban u warfarin
 - **bronkodilaturi**, li jintużaw għal trattament tal-ażżma u problemi oħra relatati mal-pulmun:
 - salmeterol
 - **mediċini li jibaxxu l-kolesterol**, bħal:
 - atorvastatin u pitavastatin
 - **mediċini li jintużaw għal trattament tal-gotta**:
 - colchicine
 - **sustanzi kontra l-plejtlits**, li jintużaw biex inaqqsu r-riskju ta' emboli tad-demmi bħal:
 - clopidogrel
 - **mediċini jew supplimenti orali li jkun fihom minerali (bħal magnesium, aluminium, calcium, iron, zinc)**, bħal:
 - supplimenti ta' minerali, vitamini (inklużi multivitamini), antaċidi u porog
- Jekk qed tiehu mediċini, supplimenti orali, antaċidi jew porog li fihom minerali (bħal magnesium, aluminium, calcium, iron, zinc), hu dhom mill-inqas 4 sigħat qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Genvoya.

→ Ghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu dawn, jew xi mediċina oħra. Twaqqafx it-trattament tiegħek mingħajr ma tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

- **Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk int tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.** Nisa tqal m'għandhomx jieħdu Genvoya. L-ammont ta' din il-mediċina fid-demmi tiegħek jista' jonqos matul it-tqala li jista' jwaqqafha milli taħdem sew.
- **Uża kontraċezzjoni effettiva** waqt li tkun qed tiehu Genvoya.

- **M'ghandekx tredda' matul it-trattament bi Genvoya.** Dan għaliex xi wħud mis-sustanzi attivi f'din il-mediċina jgħaddu ġol-ħalib tas-sider uman. It-treddiġh mħuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tghaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Genvoya jista' tikkawża sturdament. Jekk thossok stordut/a meta tiehu Genvoya, m'għandekx issuq karożza jew rota jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

Genvoya fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment **'hielsa mis-sodium'.**

Genvoya fih lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

→ Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, **kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Genvoya.**

3. Kif għandek tiehu Genvoya

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Hemm żewġ qawwiet ta' pilloli ta' Genvoya. It-tabib tiegħek ser jippreskrivi l-pillola x-xierqa għall-età u l-piż tiegħek.

Id-doża rakkomandata hija:

Adulti, adolexxenti u tfal li jiżnu mill-inqas 25 kg: pillola waħda kuljum mal-ikel (pillola waħda ta' 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg)

Tfal ta' sentejn u aktar, li jiżnu mill-inqas 14-il kg iżda inqas minn 25 kg: pillola waħda kuljum mal-ikel (pillola waħda ta' 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg)

Minhabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li ma tomgħodx u ma tghaffiġx il-pillola.

Jekk għandek diffikultà biex tibla' l-pillola shiħa, tista' taqsamha min-nofs. Hu ż-żewġ nofsijiet tal-pillola wara xulxin biex tikseb id-doża shiħa. Tahżinx il-pillola maqsuma.

Is-sinjal ta' qsim fuq il-pillola ta' 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg qiegħed hemm biss biex jgħinek taqsam il-pillola jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek ma jkunux jistgħu jibilgħuha shiħa.

Dejjem għandek tiehu d-doża rakkomandata mit-tabib tiegħek. Dan biex taċċerta ruhek li l-mediċina tkun effettiva b'mod shiħ, u biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa reżistenza għat-trattament. Tibdilx id-doża jekk ma jgħidlekx it-tabib tiegħek biex tagħmel hekk.

Tihux antaċidi jew multivitamini fl-istess hin ma' Genvoya. Jekk qed tiehu **mediċini, supplimenti orali, antaċidi jew porog li fihom minerali (bħal magnesium, aluminium, calcium, iron, zinc),** ħudhom mill-inqas 4 sigħat qabel jew mill-inqas 4 sigħat wara Genvoya.

Jekk qiegħed fuq id-dijalisi, hu d-doża tiegħek ta' kuljum ta' Genvoya wara li tlesti d-dijalisi.

Jekk tiehu Genvoya aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu iktar mid-doża rakkomandata ta' Genvoya, tista' tkun f'riskju akbar li jkollok effetti sekondarji b'din il-medicina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).

Ikkuntattja lit-tabib tieghek jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza immedjatament għal parir. Żomm il-flixkun tal-pilloli mieghek halli tkun tista' faċilment tiddeskrivi dak li tkun ħadt.

Jekk tinsa tiehu Genvoya

Huwa importanti li ma tinsa tiehu ebda doża ta' Genvoya.

Jekk tinsa tiehu doża:

- **Jekk tinnotta fi żmien 18-il siegħa** mill-hin li fih normalment tiehu Genvoya, trid tiehu l-pillola malajr kemm jista' jkun. Dejjem hu l-pillola mal-ikel. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek tiehu bħas-soltu.
- **Jekk tinnotta wara 18-il siegħa jew aktar** wara l-hin li fih normalment tiehu Genvoya, allura tiħux id-doża li tkun insejt tiehu. Stenna u hu d-doża li jkun jmiss, mal-ikel, fil-hin li s-soltu teħodha.

Jekk tirremetti inqas minn siegħa wara li tkun ħadt Genvoya, hu pillola oħra mal-ikel.

Tiqaqx tiehu Genvoya

Tiqaqx tiehu Genvoya mingħajr ma titkellem mat-tabib tieghek. Li tieqaf tiehu Genvoya jista' jaffettwa serjament ir-rispons tieghek għal trattament futura. Jekk Genvoya jitwaqqaf għal kwalunkwe raġuni, kellem lit-tabib tieghek qabel ma tibda tiehu l-pilloli Genvoya mill-ġdid.

Meta l-provvista tal-pilloli Genvoya tieghek tibda tonqos, ikseb aktar pilloli mingħand it-tabib jew l-ispiżjar tieghek. Dan hu importanti ħafna għax l-ammont ta' virus jista' jibda jiżdied jekk il-medicina titwaqqaf imqar għal żmien qasir. Imbagħad isir aktar diffiċli biex tittratta l-marda.

Jekk għandek kemm infezzjoni tal-HIV kif ukoll epatite B, hu partikularment importanti li ma twaqqafx it-trattament tieghek bi Genvoya mingħajr ma tkellem lit-tabib tieghek qabel. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demem għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat, għax dan jista' jwassal li l-epatite tieghek tmur għall-agħar, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.

→ **Għid lit-tabib tieghek immedjatament** dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li normalment inti tassoċja mal-epatite B.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji possibbli: għid lil tabib immedjatament

- **Kwalunkwe sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) u bi storja medika ta' infezzjonijiet opportunistiċi (infezzjonijiet li jseħħu f'nies b'sistema immuni dgħajfa), sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet fil-passat jistgħu jseħħu dritt wara li tinbeda t-trattament kontra l-HIV. Hu maħsub li dawn is-sintomi jseħħu minhabba titjib fir-rispons tas-sistema immuni tal-ġisem, li tippermetti lil ġisem biex jiġġieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr l-ebda sintomi ovvji.

- **Disturbi awtoimmuni**, meta s-sistema immuni tattakka tessut tal-ġisem b'saħħtu, jistgħu jseħhu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għall-infezzjoni tal-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħhu hafna xhur wara l-bidu tal-trattament. Ogħhod attent/a għal kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal:
 - dghufija fil-muskoli
 - dghufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq sat-tronk tal-ġisem
 - palpitazzjonijiet, roġħda jew iperattività.

→ Jekk tinnota l-effetti sekondarji deskritti hawn fuq, għid lit-tabib tiegħek immedjatement.

Effetti sekondarji komuni hafna

(jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- thossok imdardar (*nawseja*)

Effetti sekondarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- ħolm anormali
- uġiġħ ta' ras
- sturdament
- dijarea
- rimettar
- uġiġħ fl-istonku
- gass
- raxx
- gheja

Effetti sekondarji mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- għadd baxx ta' ċelluli tad-demem ħomor (*anemija*)
- ħsibijiet biex jitwettaq suwiċidju u tentattiv ta' suwiċidju (f'pazjenti li kellhom depressjoni jew problemi ta' saħħa mentali fil-passat), depressjoni
- problemi bid-diġestjoni li jwasslu għal skonfort wara l-ikel (*dispepsja*)
- nefħa tal-wiċċ, xufftejn, ilsien jew griżmejn (*aŋġjoedema*)
- ħakk
- ħorriqija (*urtikarja*)

→ Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jsir serju, għid lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji oħrajn li jistgħu jiġi osservati matul it-trattament kontra l-HIV

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji li ġejjin mhijiex magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

- **Problemi fl-għadam.** Xi pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini antiretrovirali kombinati bħal Genvoya jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam li tissejjah *osteonekrosi* (mewt ta' tessut tal-għadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demem lill-għadma). Li tiegħu dan it-tip ta' mediċina għal żmien twil, li tiegħu l-kortikosteroidi, tixrob l-alkoħol, li jkollok sistema immuni dghajfa hafna, u li jkollok piż żejjed, jistgħu jkunu xi uħud mill-hafna fatturi ta' riskju li tiżviluppa din il-marda. Is-sinjali ta' osteonekrosi huma:
 - ebusija fil-ġogi
 - uġiġħ fil-ġogi (speċjalment tal-ġenbejn, l-irkopptejn u tal-ispallejn)
 - diffikultà biex tiċċaqlaq

→ Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek.

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glucose fid-demem. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja li jerġgħu lura għal dak li kienu qabel, u fil-każ tal-lipidi fid-demem xi kultant minħabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħžen Genvoya

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa u l-flixkun wara {JIS}. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Genvoya

Is-sustanzi attivi huma elvitegravir, cobicistat, emtricitabine u tenofovir alafenamide.

- Kull pillola miksija b'rita ta' Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg fiha 150 mg ta' elvitegravir, 150 mg ta' cobicistat, 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate, ekwivalenti għal 10 mg ta' tenofovir alafenamide.
- Kull pillola miksija b'rita ta' Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg fiha 90 mg ta' elvitegravir, 90 mg ta' cobicistat, 120 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fumarate ekwivalenti għal 6 mg ta' tenofovir alafenamide.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma

Qalba tal-pillola:

Lactose (bħala monohydrate), microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose (E463), silicon dioxide (E551), sodium lauryl sulphate, magnesium stearate.

Kisja tar-rita:

Polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), polyethylene glycol (E1521), talc (E553b), iron oxide isfar (E172), indigo carmine aluminium lake (E132 - pillola ta' 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg biss), iron oxide iswed (E172 - pillola ta' 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg biss).

Kif jidher Genvoya u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg huma ħodor, f'forma ta' kapsula, b'"GSI" imnaqqxa fuq naħa waħda u n-numru "510" fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

Il-pilloli miksija b'rita ta' Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg huma ħodor, f'forma ta' kapsula, b'"GSI" imnaqqxa fuq naħa waħda u b'sinjal imnaqqax fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

Genvoya jiġi fi fliexken ta' 30 pillola (b'dessikant li jkun fih ġel tas-silica li jrid jinżamm ġol-flixxun biex jgħin halli jipproteġi l-pilloli tiegħek). Il-ġel dessikant tas-silika jinsab f'qartas jew kontenitur separat u m'għandux jinbela'.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Manifattur

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.