

## **PRÍLOHA I**

### **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obalené tablety

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 150 mg elvitegraviru, 150 mg kobicistátu, 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 10 mg tenofovir-alafenamidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 58 mg laktózy (ako monohydrát).

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 90 mg elvitegraviru, 90 mg kobicistátu, 120 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 6 mg tenofovir-alafenamidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 35 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obalené tablety

Zelená, filmom obalená tableta kapsulovitého tvaru s rozmermi 19 mm x 8,5 mm, ktorá má na jednej strane tablety vtlačené slovo „GSI“ a na druhej strane tablety „510“.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmom obalené tablety

Zelená, filmom obalená tableta kapsulovitého tvaru s rozmermi 16 mm x 7 mm, ktorá má na jednej strane tablety vtlačené „GSI“ a na druhej strane tablety deliacu ryhu.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Genvoya je indikovaná na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) bez akýchkoľvek známych mutácií spojených s rezistenciou voči triede inhibítorov integrázy, emtricitabínu alebo tenofoviru dospelým a pediatrickým pacientom vo veku od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou minimálne 14 kg.

Pozri časti 4.2 a 5.1.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu musí začať lekár so skúsenosťami s liečbou infekcie HIV.

### Dávkovanie

*Dospelí a pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou minimálne 25 kg*

Užíva sa jedna 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tableta jedenkrát denne s jedlom.

*Pediatrickí pacienti vo veku 2 roky a starší s telesnou hmotnosťou minimálne 14 kg až menej ako 25 kg*

Užíva sa jedna 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tableta jedenkrát denne s jedlom.

Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Genvoye do 18 hodín od zvyčajného času užívania, má ju užiť s jedlom čo najskôr a ďalej pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme. Ak sa pacient oneskorí s užitím dávky Genvoye o viac ako 18 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku a jednoducho má pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme.

Ak pacient vracia do 1 hodiny od užitia Genvoye, má užiť ďalšiu tabletu.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Genvoye (pozri časti 5.1 a 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U dospelých ani dospievajúcich (vo veku najmenej 12 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg) s odhadovaným klírensom kreatinínu ( $\text{CrCl}$ )  $\geq 30$  ml/min sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Genvoye. U pacientov, u ktorých odhadovaný  $\text{CrCl}$  počas liečby klesne pod 30 ml/min, sa má liečba Genvoyou prerušiť (pozri časť 5.2).

U dospelých pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný  $\text{CrCl} < 15$  ml/min) na dlhodobej hemodialýze sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Genvoye. Liečbe Genvoyou sa má u týchto pacientov vo všeobecnosti vyhýbať, možno ju však použiť, ak potenciálne prínosy prevyšujú potenciálne riziká (pozri časti 4.4 a 5.2). V dňoch hemodialýzy sa má Genvoya podávať po dokončení hemodialyzačnej liečby.

Liečbe Genvoyou sa má vyhýbať u pacientov s odhadovaným  $\text{CrCl} \geq 15$  ml/min a  $< 30$  ml/min, alebo  $< 15$  ml/min u tých pacientov, ktorí nie sú na dlhodobej hemodialýze, pretože bezpečnosť Genvoye nebola v týchto populáciách stanovená.

K dispozícii nie sú žiadne údaje, na základe ktorých by bolo možné odporučiť dávku u detí vo veku do 12 rokov s poruchou funkcie obličiek alebo detí vo veku do 18 rokov s koncovým štádiom ochorenia obličiek.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou (Child-Pugh triedy A) alebo stredne ťažkou (Child-Pugh triedy B) poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Genvoye. Genvoya sa neskúmala u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh triedy C); preto sa Genvoya neodporúča používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Genvoye u detí vo veku do 2 rokov alebo s telesnou hmotnosťou  $< 14$  kg neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

## Spôsob podávania

Genvoya sa má užívať perorálne, jedenkrát denne s jedlom (pozri časť 5.2). Vzhľadom na horkú chuť sa odporúča filmom obalenú tabletu nehryzť ani nedrviť. Pacientom, ktorí nevedia prehltnúť celú tabletu, možno tabletu rozdeliť na polovicu a obidve polovice sa majú užiť jedna po druhej, čím sa zaručí okamžité užitie celej dávky.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s liekmi, ktorých klírens je silne závislý od CYP3A a ktorých zvýšené plazmatické koncentrácie súvisia so závažnými alebo život ohrozujúcimi nežiaducimi účinkami. Preto sa Genvoya nemá podávať súbežne s liekmi, ktoré sú zahrnuté v nasledujúcom zozname, ktorý ale nie je obmedzený len na vymenované lieky (pozri časti 4.4 a 4.5):

- antagonisty alfa-1-adrenoreceptorov: alfuzosín
- antiarytmiká: amiodarón, chinidín
- ergotamínové deriváty: dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín
- látky ovplyvňujúce gastrointestinálnu motilitu: cisaprid
- inhibítory HMG Co-A reduktázy: lovastatín, simvastatín
- liečivo modifikujúce lipidy: lomitapid
- neuroleptiká/antipsychotiká: pimoqid, lurasidón
- inhibítory PDE-5: sildenafil na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie
- sedatíva/hypnotiká: perorálne podávaný midazolam, triazolam

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú silnými induktormi CYP3A z dôvodu možnosti straty virologickej odpovede a vzniku novej rezistencie voči Genvoyi. Preto sa Genvoya nemá podávať súbežne s liekmi, ktoré sú zahrnuté v nasledujúcom zozname, ktorý ale nie je obmedzený len na vymenované lieky (pozri časti 4.4 a 4.5):

- antikonvulzíva: karbamazepín, fenobarbitál, fenytoín
- antimykobakteriálne látky: rifampicín
- rastlinné lieky: ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

Súbežné podávanie s dabigatran-etexilátom, substrátom P glykoproteínu (P-gp) (pozri časť 4.5).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Pacienti súbežne infikovaní HIV a vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C liečených antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných nežiaducich účinkov na pečeň.

Bezpečnosť a účinnosť Genvoye u pacientov súbežne infikovaných HIV-1 a vírusom hepatitídy C (HCV) neboli stanovené.

Tenofovir-alafenamid je aktívny voči vírusu hepatitídy B (HBV). Ukončenie liečby Genvoyou u pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV sa môže spájať so závažnými akútnymi exacerbáciami hepatitídy. Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV, u ktorých sa ukončí liečba Genvoyou, sa majú dôkladne sledovať na základe klinických a laboratórnych vyšetrení najmenej niekoľko mesiacov po ukončení liečby.

### Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Genvoye u pacientov s významnými ochoreniami pečene neboli stanovené.

U pacientov s existujúcou pečeňovou dysfunkciou vrátane chronickej aktívnej hepatitídy je počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) zvýšená frekvencia abnormalít funkcie pečene a majú byť sledovaní podľa štandardného postupu. Ak sa u takýchto pacientov preukáže zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

### Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

### Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôznu stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

### Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Medzi relevantné príklady patria cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba.

V prípade imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), hlásený čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto účinky sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

### Oportúnne infekcie

U pacientov, ktorí dostávajú Genvoyu alebo inú antiretrovírusovú terapiu, sa môžu naďalej rozvíjať oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcií, a preto musia zostať pod dôkladným klinickým dohľadom lekára, skúseným v liečbe pacientov s HIV pridruženými chorobami.

### Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

## Nefrotoxicita

Pri užívaní liekov obsahujúcich tenofovir-alafenamid boli po ich uvedení na trh hlásené prípady porúch funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek a proximálnej renálnej tubulopatie. Nie je možné vylúčiť potenciálne riziko nefrotoxicity vyplývajúce z chronickej expozície nízkym hladinám tenofoviru ako dôsledok podávania tenofovir-alafenamidu (pozri časť 5.3).

Odporúča sa, aby sa u všetkých pacientov pred liečbou alebo pri začatí liečby Genvoyou vyhodnotila funkcia obličiek a aby sa podľa klinickej potreby u všetkých pacientov monitorovala aj počas liečby. U pacientov, u ktorých dôjde ku klinicky významnému zhoršeniu funkcie obličiek alebo k dôkazu proximálnej renálnej tubulopatie, má sa zvážiť prerušenie liečby Genvoyou.

## Pacienti s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze

Liečbe Genvoyou sa má vo všeobecnosti vyhýbať u dospelých s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhľadovaný CrCl < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze, možno ju však použiť, ak potenciálne prínosy prevyšujú potenciálne riziká (pozri časť 4.2). V štúdií s Genvoyou u dospelých s infekciou HIV-1 s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhľadovaný CrCl < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze sa udržala účinnosť počas 48 týždňov, expozícia emtricitabínu však bola významne vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Aj keď neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky, dôsledky zvýšenej expozície emtricitabínu ostávajú nejasné (pozri časti 4.8 a 5.2).

## Súbežné podávanie iných liekov

Niektoré lieky sa nemajú súbežne podávať s Genvoyou (pozri časti 4.3 a 4.5).

Genvoya sa nemá súbežne podávať s inými antiretrovírusovými liekmi (pozri časť 4.5).

Genvoya sa nemá podávať súbežne s liekmi obsahujúcimi tenofovir-alafenamid, tenofovir-dizoproxil, lamivudín alebo adefovir-dipivoxil, používanými na liečbu infekcie HBV (pozri časť 4.5).

## *Požiadavky na antikoncepciu*

Pacientky vo fertilnom veku majú používať buď hormonálnu antikoncepciu obsahujúcu aspoň 30 µg etinylestradiolu a drospirenón alebo norgestimát ako progestagén, alebo alternatívnu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časti 4.5 a 4.6). Treba sa vyhnúť používaniu Genvoye s perorálnou antikoncepciou obsahujúcou iné progestagény (pozri časť 4.5). Po súbežnom podávaní Genvoye s drospirenónom sa očakáva zvýšenie jeho plazmatických koncentrácií a odporúča sa klinické monitorovanie kvôli možnosti vzniku hyperkaliémie (pozri časť 4.5).

## Gravidita

Je potvrdené, že liečba kobicistátom a elvitegravitom počas druhého a tretieho trimestra gravidity vedie k zníženiu expozície elvitegraviru (pozri časť 5.2). Hladiny kobicistátu sa znižujú a nemusia poskytovať dostatočné zosilnenie. Značné zníženie expozície elvitegraviru môže viesť k virologickému zlyhaniu a zvýšenému riziku prenosu infekcie HIV z matky na dieťa. Preto sa liečba Genvoyou nemá začať počas gravidity a ženy, ktoré otehotnejú počas liečby Genvoyou, majú prejsť na alternatívny režim (pozri časť 4.6).

## Pediatrická populácia

U pacientov vo veku od 3 do < 12 rokov, ktorí dostávali Genvoyu počas 48 týždňov v rámci štúdie GS-US-292-0106 boli hlásené zníženia BMD ( $\geq 4\%$ ) chrčtice a celého tela okrem hlavy (TBLH, *total-body-less-head*) (pozri časti 4.8 a 5.1). Dlhodobé účinky zmien BMD na rastúce kosti vrátane rizika zlomenín sú nejasné. Pri rozhodovaní o vhodnom sledovaní počas liečby sa odporúča multidisciplinárny prístup.

## Pomocné látky

Genvoya obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Genvoya sa nemá súbežne podávať s inými antiretrovirusovými liekmi. Preto informácie týkajúce sa liekových interakcií s inými antiretrovirusovými liekmi (vrátane PI a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy [*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI]) nie sú uvedené (pozri časť 4.4). Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Genvoya sa nesmie súbežne podávať s liekmi obsahujúcimi tenofovir-alafenamid, tenofovir-dizoproxil, lamivudín ani adefovir-dipivoxil používanými na liečbu infekcie HBV.

## Elvitegravir

Elvitegravir sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A a lieky, ktoré indukujú alebo inhibujú CYP3A, môžu ovplyvniť expozíciu elvitegraviru. Súbežné podávanie Genvoye s liekmi, ktoré indukujú CYP3A, môže spôsobiť zníženie plazmatických koncentrácií elvitegraviru a zníženie terapeutického účinku Genvoye (pozri časť „Súbežné používanie je kontraindikované“ a časť 4.3). Elvitegravir môže indukovať CYP2C9 a/alebo indukateľné enzýmy uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy (UGT) a ako taký môže znížiť plazmatické koncentrácie substrátov týchto enzýmov.

## Kobicistát

Kobicistát je silným inhibítorom mechanizmu účinku CYP3A a je aj substrátom CYP3A. Kobicistát je tiež slabým inhibítorom CYP2D6 a v malom rozsahu sa metabolizuje prostredníctvom CYP2D6. Lieky, ktoré inhibujú CYP3A, môžu znížiť klírens kobicistátu, následkom čoho je zvýšenie plazmatických koncentrácií kobicistátu. Lieky, ktoré majú aktívny metabolit (aktívne metabolity) tvorený (tvorené) enzýmom CYP3A, môžu mať za následok zníženie plazmatických koncentrácií tohto aktívneho metabolitu (týchto aktívnych metabolitov).

Lieky, ktoré sú veľmi závislé od metabolizmu CYP3A a ktoré majú vysoký metabolizmus prvého prechodu, sú najcitlivejšie na veľké zvýšenia expozície pri súbežnom podávaní s kobicistátom (pozri časť „Súbežné používanie je kontraindikované“ a časť 4.3).

Kobicistát je inhibítorom nasledovných transportérov: P-gp, proteín rezistencie rakoviny prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP), polypeptid transportujúci organické anióny (*organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1 a OATP1B3. Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú substrátmi P-gp, BCRP, OATP1B1 a OATP1B3, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám týchto liekov.

## Emtricitabín

Štúdie *in vitro* a klinické farmakokinetické štúdie liekových interakcií ukázali, že pravdepodobnosť interakcií emtricitabínu s inými liekmi sprostredkovaných CYP je nízka. Súbežné podávanie emtricitabínu s liekmi, ktoré sa vylučujú aktívnou tubulárnou sekréciou, môže zvyšovať koncentrácie emtricitabínu, a/alebo súbežne podávaného lieku. Lieky, ktoré znižujú renálnu funkciu, môžu zvyšovať koncentrácie emtricitabínu.

## Tenofovir-alafenamid

Tenofovir-alafenamid sa transportuje prostredníctvom P-gp a BCRP. Lieky, ktoré silne ovplyvňujú aktivitu P-gp a BCRP, môžu spôsobiť zmeny absorpcie tenofovir-alafenamidu. Po súbežnom podávaní kobicistátu s Genvoyou sa však dosahuje takmer maximálna inhibícia P-gp sprostredkovaná kobicistátom, čo vedie k zvýšenej dostupnosti tenofovir-alafenamidu s následnými expozíciami porovnateľnými s podávaním samotného tenofovir-alafenamidu v dávke 25 mg. V prípade samotných expozícií tenofovir-alafenamidu po podaní Genvoye sa neočakáva ich ďalšie zvýšenie pri používaní v kombinácii s iným inhibítorom P-gp a/alebo BCRP (napr. ketokonazolom). Na základe údajov zo štúdie *in vitro* sa pri súbežnom podávaní tenofovir-alafenamidu a inhibítorov xantinoxidázy (napr. febuxostatu) neočakáva zvýšenie systémovej expozície tenofoviru *in vivo*. Štúdie *in vitro* a klinické farmakokinetické štúdie liekových interakcií ukázali, že pravdepodobnosť interakcií tenofovir-alafenamidu s inými liekmi sprostredkovaných enzýmami CYP je nízka. Tenofovir-alafenamid nie je inhibítorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6. Tenofovir-alafenamid nie je *in vivo* inhibítorom ani induktorom CYP3A. Tenofovir-alafenamid je substrátom OATP *in vitro*. Medzi inhibítory OATP a BCRP patrí aj cyklosporín.

## Súbežné používanie je kontraindikované

Súbežné podávanie Genvoye a niektorých liekov, ktoré sa primárne metabolizujú prostredníctvom CYP3A, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám týchto liekov, ktoré sa spájajú s možným výskytom závažných alebo život ohrozujúcich nežiaducich účinkov, ako je periférny vazospazmus alebo ischémia (napr. dihydroergotamín, ergotamín, ergometrín), alebo myopatia vrátane rabdomyolýzy (napr. simvastatín, lovastatín), predĺženie alebo zvýšenie sedatívnych účinkov alebo respiračná depresia (napr. perorálne podávaný midazolam alebo triazolam). Súbežné podávanie Genvoye a iných liekov primárne metabolizovaných prostredníctvom CYP3A, ako je amiodarón, lomitapid, chinidín, cisaprid, pimozid, lurasidón, alfuzosín a sildenafil, na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie Genvoye a niektorých liekov, ktoré indukujú CYP3A, ako je ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rifampicín, karbamazepín, fenobarbitál a fenytoín, môže viesť k výraznému zníženiu plazmatických koncentrácií kobicistátu a elvitegraviru, ktoré môže spôsobiť stratu terapeutického účinku a vznik rezistencie (pozri časť 4.3).

## Iné interakcie

Kobicistát a tenofovir-alafenamid nie sú inhibítormi ľudského UGT1A1 *in vitro*. Nie je známe, či sú kobicistát, emtricitabín alebo tenofovir-alafenamid inhibítormi iných UGT enzýmov.

Interakcie medzi zložkami Genvoye a možnými, súbežne podávanými liekmi sú uvedené nižšie v Tabuľke 1 (nárast je označený ako „↑“, pokles ako „↓“, žiadna zmena ako „↔“). Opísané interakcie sa zakladajú na štúdiách vykonaných s Genvoyou alebo jednotlivými zložkami Genvoye (elvitegravir, kobicistát, emtricitabín a tenofovir-alafenamid) a/alebo s ich kombináciou, alebo sú potenciálnymi liekovými interakciami, ktoré sa môžu vyskytnúť s Genvoyou.



**Tabuľka 1: Interakcie medzi jednotlivými zložkami Genvoye a inými liekmi**

| Liek podľa terapeutickej oblasti                                                                             | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Odporúčania týkajúce sa<br>súbežného podávania<br>s Genvoyou                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIINFEKTÍVA</b>                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Antimykotiká</b>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ketokonazol (200 mg dvakrát denne)/elvitegravir (150 mg jedenkrát denne) <sup>2</sup>                        | elvitegravir:<br>AUC: ↑ 48 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 67 %<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Koncentrácie ketokonazolu a/alebo kobicistátu sa môžu pri súbežnom podávaní s Genvoyou zvýšiť.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Pri podávaní s Genvoyou nemá maximálna denná dávka ketokonazolu prekročiť 200 mg denne. Počas súbežného podávania treba postupovať opatrne a odporúča sa klinické sledovanie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| itrakonazol <sup>3</sup><br>vorikonazol <sup>3</sup><br>posakonazol <sup>3</sup><br>flukonazol               | Interakcia so žiadnou zložkou Genvoye sa neskúmala.<br><br>Koncentrácie itrakonazolu, flukonazolu a posakonazolu sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.<br><br>Koncentrácie vorikonazolu sa môžu pri súbežnom podávaní s Genvoyou zvýšiť alebo znížiť.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Pri súbežnom podávaní s Genvoyou sa má vykonávať klinické sledovanie. Pri podávaní s Genvoyou nemá maximálna denná dávka itrakonazolu prekročiť 200 mg denne.<br><br>Odporúča sa vyhodnotiť pomer prínosu a rizika na zdôvodnenie použitia vorikonazolu s Genvoyou.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Antimykobakteriálne lieky</b>                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| rifabutín (150 mg každý druhý deň)/elvitegravir (150 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne) | Súbežné podávanie rifabutínu, silného induktora CYP3A, môže významne znížiť plazmatické koncentrácie kobicistátu a elvitegraviru, čo môže spôsobiť stratu terapeutického účinku a vznik rezistencie.<br><br>rifabutín:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>25-O-desacetyl-rifabutín<br>AUC: ↑ 525 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 394 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 384 %<br><br>elvitegravir:<br>AUC: ↓ 21 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 67 %<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>kobicistát:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↓ 66 %<br>C <sub>max</sub> : ↔ | Súbežné podávanie Genvoye a rifabutínu sa neodporúča.<br><br>Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúčaná dávka rifabutínu je 150 mg 3-krát týždenne v stanovené dni (napríklad v pondelok, stredu a piatok). Vyžaduje sa zvýšené sledovanie nežiaducich účinkov spojených s rifabutínom vrátane neutropénie a uveitídy z dôvodu očakávaného zvýšenia expozície desacetyl-rifabutínu. Ďalšie zníženie dávky rifabutínu sa neskúmalo. Treba pamätať na to, že dávka 150 mg dvakrát týždenne nemusí poskytovať optimálnu expozíciu rifabutínu a môže viesť k riziku rezistencie voči rifamycínu a zlyhaniu liečby. |

| Liek podľa terapeutického oblasti                                                                                                                                                                                                                | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Odporúčania týkajúce sa<br>súbežného podávania<br>s Genvoyou                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lieky proti vírusu hepatitídy C</b>                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                           |
| ledipasvir (90 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne)/elvitegravir (150 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)/emtricitabín (200 mg jedenkrát denne)/tenofovir-alafenamid (10 mg jedenkrát denne) <sup>5</sup> | <p>ledipasvir:<br/>AUC: ↑ 79 %<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 93 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 65 %</p> <p>sofosbuvir:<br/>AUC: ↑ 47 %<br/>C<sub>min</sub>: neaplikovateľné<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 28 %</p> <p>GS-566500, metabolit sofosbuviru:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007, metabolit sofosbuviru:<br/>AUC: ↑ 48 %<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 66 %<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>elvitegravir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 46 %<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>kobicistát:<br/>AUC: ↑ 53 %<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 225 %<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>emtricitabín:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>tenofovir-alafenamid:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: neaplikovateľné<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> | Po súbežnom podaní nie je potrebná žiadna úprava dávky ledipasviru/sofosbuviru a Genvoye. |

| Liek podľa terapeutickkej oblasti                                                                                                                                                                                                                   | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Odporúčania týkajúce sa<br>súbežného podávania<br>s Genvoyou                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne)/velpatasvir (100 mg jedenkrát denne)/elvitegravir (150 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)/ emtricitabín (200 mg jedenkrát denne)/tenofovir-alafenamid (10 mg jedenkrát denne) <sup>5</sup> | <p>sofosbuvir:<br/>AUC: ↑ 37 %<br/>C<sub>min</sub>: neaplikovateľné<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007, metabolit sofosbuviru:<br/>AUC: ↑ 48 %<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 58 %<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>velpatasvir:<br/>AUC: ↑ 50 %<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 60 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 30 %</p> <p>elvitegravir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>kobicistát:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 103 %<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>emtricitabín:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>tenofovir-alafenamid:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: neaplikovateľné<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 20 %</p> | Po súbežnom podaní nie je potrebná žiadna úprava dávky sofosbuviru/velpatasviru a Genvoye. |

| Liek podľa terapeutickkej oblasti                                                                                                                                                                                                                                                                       | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Odporúčania týkajúce sa<br>súbežného podávania<br>s Genvoyou                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofosbuvir/velpatasvir/<br>voxilaprevir<br>(400 mg/100 mg/100 mg+100 mg<br>jedenkrát denne) <sup>7</sup> /<br>elvitegravir (150 mg jedenkrát<br>denne)/kobicistát (150 mg<br>jedenkrát denne)/emtricitabín<br>(200 mg jedenkrát denne)/<br>tenofovir-alafenamid (10 mg<br>jedenkrát denne) <sup>5</sup> | sofosbuvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : neaplikovateľné<br>C <sub>max</sub> : ↑ 27 %<br><br>GS-331007, metabolit sofosbuviru:<br>AUC: ↑ 43 %<br>C <sub>min</sub> : neaplikovateľné<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>velpatasvir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 46 %<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>voxilaprevir:<br>AUC: ↑ 171 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 350 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 92 %<br><br>elvitegravir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 32 %<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>kobicistát:<br>AUC: ↑ 50 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 250 %<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>emtricitabín:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>tenofovir-alafenamid:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : neaplikovateľné<br>C <sub>max</sub> : ↓ 21 % | Pri súbežnom podaní nie je<br>potrebná žiadna úprava dávky<br>sofosbuviru/velpatasviru/voxilapre-<br>viru a Genvoye.                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Makrolidové antibiotiká</b>                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| klaritromycín                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Interakcia so žiadnou zložkou<br>Genvoye sa neskúmala.<br><br>Pri súbežnom podávaní s Genvoyou<br>sa môžu koncentrácie<br>klaritromycínu a/alebo kobicistátu<br>zmeniť.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Dávkovanie klaritromycínu sa má<br>zakladať na CrCl pacienta so<br>zohľadnením účinku kobicistátu na<br>CrCl a sérový kreatinín (pozri<br>časť 4.8).<br><br>Pacienti s CrCl väčším než alebo<br>rovným 60 ml/min:<br>Nie je potrebná žiadna úprava<br>dávky klaritromycínu.<br><br>Pacienti s CrCl medzi 30 ml/min a<br>60 ml/min:<br>Dávka klaritromycínu sa má znížiť<br>o 50 %. |

| Liek podľa terapeutickkej oblasti                                                                             | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Odporúčania týkajúce sa<br>súbežného podávania<br>s Genvoyou                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| telitromycín                                                                                                  | Interakcia so žiadnou zložkou Genvoye sa neskúmala.<br><br>Pri súbežnom podávaní s Genvoyou sa môžu koncentrácie telitromycínu a/alebo kobicistátu zmeniť.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Pri súbežnom podávaní Genvoye sa odporúča klinické sledovanie.                                                                                                                                                                 |
| <b>ANTI-KONVULZÍVA</b>                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                |
| karbamazepín (200 mg dvakrát denne)/elvitegravir (150 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne) | <p>Súbežné podávanie karbamazepínu, silného induktora CYP3A, môže významne znížiť plazmatické koncentrácie kobicistátu.</p> <p>elvitegravir:<br/>AUC: ↓ 69 %<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 97 %<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 45 %</p> <p>kobicistát:<br/>AUC: ↓ 84 %<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 90 %<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 72 %</p> <p>karbamazepín:<br/>AUC: ↑ 43 %<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 51 %<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 40 %</p> <p>karbamazepín-10,11-epoxid:<br/>AUC: ↓ 35 %<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 41 %<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 27 %</p> | Karbamazepín znižuje plazmatické koncentrácie elvitegraviru a kobicistátu, čo môže spôsobiť stratu terapeutického účinku a vznik rezistencie. Súbežné podávanie Genvoye s karbamazepínom je kontraindikované (pozri časť 4.3). |

| Liek podľa terapeutickkej oblasti                                                                                                                           | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                      | Odporúčania týkajúce sa<br>súbežného podávania<br>s Genvoyou                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>GLUKOKORTIKOIDY</b>                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Kortikosteroidy</b>                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Kortikosteroidy, ktoré sa metabolizujú hlavne prostredníctvom CYP3A (vrátane betametazónu, budezonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu). | <p>Interakcia so žiadnou zložkou Genvoye sa neskúmala.</p> <p>Plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu byť pri súbežnom podávaní s liekom Genvoye zvýšené, čo vedie k zníženiu sérových koncentrácií kortizolu.</p> | <p>Súbežné používanie lieku Genvoya a kortikosteroidov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A (napr. flutikazónpropionátu alebo iných inhalačných či nazálnych kortikosteroidov), môže zvýšiť riziko vzniku systémových účinkov kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie.</p> <p>Súbežné podávanie s kortikosteroidmi metabolizovanými prostredníctvom CYP3A sa neodporúča, ak potenciálny prínos pre pacienta neprevýši riziko. V prípade súbežného podávania s týmito kortikosteroidmi majú byť pacienti sledovaní z hľadiska systémových účinkov kortikosteroidov. Má sa zväžiť používanie iných kortikosteroidov, ktoré sú menej závislé od metabolizmu CYP3A, napr. beklometazón na intranazálne alebo inhalačné použitie, najmä pri dlhodobom používaní.</p> <p>Pri súbežnom podávaní kortikosteroidov citlivých na inhibíciu CYP3A aplikovaných na kožu si pozrite súhrn charakteristických vlastností daného kortikosteroidu kvôli stavom alebo použitiam, ktoré zvyšujú jeho systémovú absorpciu.</p> |

| Liek podľa terapeutickej oblasti                                                                                                                        | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Odporúčania týkajúce sa<br>súbežného podávania<br>s Genvoyou                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LIEKY alebo DOPLNKY UŽÍVANÉ PERORÁLNE OBSAHUJÚCE POLYVALENTNÉ KATIÓNY (napr. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| antacidová suspenzia obsahujúca horčík/hliník (jednorazová dávka 20 ml)/elvitegravir (jednorazová dávka 50 mg)/ritonavir (jednorazová dávka 100 mg)     | <p>elvitegravir (antacidová suspenzia po ± 2 hodinách):<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>elvitegravir (súbežné podávanie):<br/>AUC: ↓ 45 %<br/>C<sub>min</sub>: ↓ 41 %<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 47 %</p> <p>Plazmatické koncentrácie elvitegraviru sú nižšie pri používaní s antacidami z dôvodu lokálnej tvorby komplexov v gastrointestinálnom trakte, a nie z dôvodu zmien pH žalúdka.</p> | <p>Odporúča sa oddelene podať Genvoyu a antacidá, lieky alebo doplnky užívané perorálne obsahujúce polyvalentné katióny, s odstupom najmenej 4 hodín.</p> <p>Informácie o ďalších látkach redukujúcich kyseliny (napr. antagonisti H<sub>2</sub>-receptorov a inhibítory protónovej pumpy), pozri „Štúdie vykonané s inými liekmi“.</p> |
| Doplnky vápnika alebo železa (vrátane multivitamínov)<br>Iné antacidá obsahujúce katióny<br>Laxatíva obsahujúce katióny<br>Sukralfát<br>Pufrované lieky | <p>Interakcia so žiadnou zložkou Genvoye sa neštudovala.</p> <p>Očakáva sa, že plazmatické koncentrácie elvitegraviru budú nižšie pri používaní s antacidami, liekmi alebo perorálne užívanými doplnkami obsahujúcimi polyvalentné katióny z dôvodu lokálnej tvorby komplexov v gastrointestinálnom trakte, a nie z dôvodu zmien pH žalúdka.</p>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>PERORÁLNE ANTIDIABETIKÁ</b>                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| metformín                                                                                                                                               | <p>Interakcia so žiadnou zložkou Genvoye sa neskúmala.</p> <p>Kobicistát reverzibilne inhibuje MATE1 a koncentrácie metformínu sa môžu pri súbežnom podávaní s Genvoyou zvýšiť.</p>                                                                                                                                                                                                                                        | U pacientov užívajúcich Genvoyu sa odporúča dôkladné sledovanie pacienta a úprava dávky metformínu.                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ</b>                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| metadón (80 – 120 mg)/elvitegravir (150 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)                                                         | <p>metadón:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>kobicistát:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>elvitegravir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p>                                                                                                                                                                                         | Nie je potrebná žiadna úprava dávky metadónu.                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Liek podľa terapeutického oblasti                                                                                                                                              | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                        | Odporúčania týkajúce sa<br>súbežného podávania<br>s Genvoyou                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| buprenorfin/naloxón (16/4 až 24/6 mg)/elvitegravir (150 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)                                                                | buprenorfin:<br>AUC: ↑ 35 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 66 %<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>naloxón:<br>AUC: ↓ 28 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 28 %<br><br>kobicistát:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>elvitegravir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔ | Nie je potrebná žiadna úprava dávky buprenorfinu/naloxónu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>PERORÁLNA ANTIKONCEPCIA</b>                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| drosiprenón/etinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednorazová dávka)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)                                                                               | Interakcia s Genvoyou sa neskúmala.<br><br>Očakáva sa:<br>drosiprenón:<br>AUC: ↑                                                                                                                                                                                                                         | Pri súbežnom podávaní liekov obsahujúcich kobicistát s drosiprenónom sa môžu zvýšiť jeho plazmatické koncentrácie. Odporúča sa klinické monitorovanie kvôli možnosti vzniku hyperkaliémie.                                                                                                                                                                                                 |
| norgestimát (0,180/0,215/0,250 mg jedenkrát denne)/etinylestradiol (0,025 mg jedenkrát denne)/emtricitabín/tenofovir-alafenamid (200/25 mg jedenkrát denne) <sup>6</sup>       | norgestromín:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>norgestrel:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>etinylestradiol:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                   | Pri súbežnom podávaní Genvoye a hormonálnej antikoncepcie treba postupovať opatrne. Hormonálna antikoncepcia má obsahovať najmenej 30 µg etinylestradiolu a drosiprenón alebo norgestimát ako progestagén alebo pacientky majú používať alternatívnu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.6).<br><br>Dlhodobé účinky značných zvýšení expozície progestagénu nie sú známe. |
| norgestimát (0,180/0,215 mg jedenkrát denne)/etinylestradiol (0,025 mg jedenkrát denne)/elvitegravir (150 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne) <sup>4</sup> | norgestimát:<br>AUC: ↑ 126 %<br>C <sub>min</sub> : ↑ 167 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 108 %<br><br>etinylestradiol:<br>AUC: ↓ 25 %<br>C <sub>min</sub> : ↓ 44 %<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>elvitegravir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |



| Liek podľa terapeutickej oblasti                                            | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                              | Odporúčania týkajúce sa<br>súbežného podávania<br>s Genvoyou                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIARYTMIKÁ</b>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                |
| digoxín (0,5 mg jednorazová dávka)/kobicistát (150 mg opakované dávky)      | digoxín:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑ 41 %                                                                                                                                                                                | Pri kombinácii digoxínu s Genvoyou sa odporúča sledovať hladiny digoxínu.                                                                                                                                      |
| dizopyramid<br>flekainid<br>systémový lidokain<br>mexiletín<br>propafenon   | Interakcia so žiadnou zložkou Genvoye sa neskúmala.<br><br>Koncentrácie týchto antiarytmík sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.                                                                                | Počas súbežného podávania s Genvoyou treba postupovať opatrne a odporúča sa klinické sledovanie.                                                                                                               |
| <b>ANTIHYPERTENZÍVA</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                |
| metoprolol<br>timolol                                                       | Interakcia so žiadnou zložkou Genvoye sa neskúmala.<br><br>Koncentrácie beta-blokátorov sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.                                                                                   | Pri súbežnom podávaní týchto látok s Genvoyou sa odporúča klinické sledovanie a môže byť potrebné zníženie dávky.                                                                                              |
| amlodipín<br>diltiazem<br>felodipín<br>nikardipín<br>nifedipín<br>verapamil | Interakcia so žiadnou zložkou Genvoye sa neskúmala.<br><br>Koncentrácie blokátorov vápnikových kanálov sa môžu pri súbežnom podávaní s kobicistátom zvýšiť.                                                                    | Pri súbežnom podávaní týchto liekov s Genvoyou sa odporúča klinické sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.                                                                                           |
| <b>ANTAGONISTY ENDOTELÍNOVÝCH RECEPTOROV</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                |
| bosentan                                                                    | Interakcia so žiadnou zložkou Genvoye sa neskúmala.<br><br>Súbežné podávanie s Genvoyou môže viesť k zníženým expozíciám elvitegraviru a/alebo kobicistátu a k strate terapeutického účinku, a vzniku rezistencie.             | Treba zvážiť použitie alternatívnych antagonistov endotelínových receptorov.                                                                                                                                   |
| <b>ANTIKOAGULANCIA</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                |
| dabigatran                                                                  | Interakcia so žiadnou zložkou Genvoye sa neskúmala.<br><br>Súbežné podávanie s liekom Genvoya môže zvýšiť koncentrácie dabigatranu v plazme s podobnými účinkami, ako boli pozorované v prípade iných silných ihibítorov P-gp. | Súbežné podávanie lieku Genvoya a dabigatranu je kontraindikované.                                                                                                                                             |
| apixaban<br>rivaroxaban<br>edoxaban                                         | Interakcia so žiadnou zložkou Genvoye sa neskúmala.<br><br>Súbežné podávanie s liekom Genvoya môže viesť k zvýšeniu koncentrácie DOAC v plazme, čo môže viesť k zvýšenému riziku krvácania.                                    | Súbežné podávanie apixabanu, rivaroxabanu alebo edoxabanu s liekom Genvoya sa neodporúča.                                                                                                                      |
| warfarín                                                                    | Interakcia so žiadnou zložkou Genvoye sa neskúmala.<br><br>Súbežné podávanie s Genvoyou môže ovplyvniť koncentrácie warfarínu.                                                                                                 | Pri súbežnom podávaní Genvoye sa odporúča sledovať medzinárodný normalizovaný pomer ( <i>international normalised ratio</i> , INR). INR sa má ďalej sledovať počas prvých týždňov po ukončení liečby Genvoyou. |

| Liek podľa terapeutickej oblasti                                                                                                                                                                    | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                              | Odporúčania týkajúce sa<br>súbežného podávania<br>s Genvoyou                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIAGREGANCIA</b>                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                              |
| klopidogrel                                                                                                                                                                                         | Interakcia so žiadnou zložkou Genvoye sa neštudovala.<br><br>Očakáva sa, že súbežné podávanie klopidogrelu s kobicistátom zníži koncentrácie aktívneho metabolitu klopidogrelu v plazme, čo môže znížiť protidoštičkovú aktivitu klopidogrelu. | Súbežné podávanie klopidogrelu a Genvoye sa neodporúča.                                                                                                                                      |
| prasugrel                                                                                                                                                                                           | Interakcia so žiadnou zložkou Genvoye sa neštudovala.<br><br>Neočakáva sa, že Genvoya bude mať klinicky relevantný účinok na plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu prasugrelu.                                                         | Úprava dávky prasugrelu sa nevyžaduje.                                                                                                                                                       |
| <b>INHALAČNÝ BETA-AGONISTA</b>                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                              |
| salmeterol                                                                                                                                                                                          | Interakcia so žiadnou zložkou Genvoye sa neskúmala.<br><br>Súbežné podávanie s Genvoyou môže spôsobiť zvýšené plazmatické koncentrácie salmeterolu, čo je spojené s možným výskytom závažných alebo život ohrozujúcich nežiaducich účinkov.    | Súbežné podávanie salmeterolu a Genvoye sa neodporúča.                                                                                                                                       |
| <b>INHIBÍTOR Y HMG CO-A REDUKTÁZY</b>                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                              |
| rosuvastatín (jednorazová dávka 10 mg)/elvitegravir (150 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)                                                                                    | elvitegravir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>rosuvastatín:<br>AUC: ↑ 38 %<br>C <sub>min</sub> : neaplikovateľné<br>C <sub>max</sub> : ↑ 89 %                                                                 | Koncentrácie rosuvastatínu sú pri podaní s elvitegravirom a kobicistátom prechodne zvýšené. Pri podávaní rosuvastatínu v kombinácii s Genvoyou nie sú potrebné úpravy dávky.                 |
| atorvastatín (10 mg jednorazová dávka)/elvitegravir (150 mg jedenkrát denne)/kobicistát (150 mg jedenkrát denne)/emtricitabín (200 mg jedenkrát denne)/tenofovir alafenamid (10 mg jedenkrát denne) | atorvastatín:<br>AUC: ↑ 160 %<br>C <sub>min</sub> : neaplikovateľné<br>C <sub>max</sub> : ↑ 132 %<br><br>elvitegravir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                               | Koncentrácie atorvastatínu sú zvýšené pri súbežnom podávaní s elvitegravirom a kobicistátom. Pri súbežnom podávaní s Genvoyou začnite podávať atorvastatín a pacientku dôkladne monitorujte. |
| pitavastatín                                                                                                                                                                                        | Interakcia so žiadnou zložkou Genvoye sa neskúmala.<br><br>Koncentrácie pitavastatínu sa môžu pri podaní s elvitegravirom a kobicistátom zvýšiť.                                                                                               | Pri súbežnom podávaní Genvoye a pitavastatínu treba postupovať opatrne.                                                                                                                      |

| Liek podľa terapeutickej oblasti                                                                                                                                                                                                 | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                   | Odporúčania týkajúce sa<br>súbežného podávania<br>s Genvoyou                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pravastatín<br>fluvastatín                                                                                                                                                                                                       | Interakcia so žiadnou zložkou<br>Genvoye sa neskúmala.<br><br>Pri podávaní s elvitegravirom<br>a kobicistátom sa predpokladá<br>prechodné zvýšenie koncentrácií<br>týchto inhibítorov HMG Co-A<br>reduktázy.                                                                                                                        | Pri podávaní v kombinácii<br>s Genvoyou nie sú potrebné žiadne<br>úpravy dávky.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| lovastatín<br>simvastatín                                                                                                                                                                                                        | Interakcia so žiadnou zložkou<br>Genvoye sa neskúmala.                                                                                                                                                                                                                                                                              | Súbežné podávanie Genvoye<br>s lovastatínom a simvastatínom je<br>kontraindikované (pozri časť 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>LIEKY MODIFIKUJÚCE LIPIDY</b>                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| lomitapid                                                                                                                                                                                                                        | Interakcia so žiadnou zložkou<br>Genvoye sa neskúmala.<br><br>Metabolizmus lomitapidu je vysoko<br>závislý od CYP3A a súbežné<br>podávanie s Genvoyou môže viesť<br>k zvýšeným koncentráciám<br>lomitapidu a potenciálne výrazne<br>zvýšeným hladinám transamináz.                                                                  | Súbežné podávanie s lomitapidom<br>je kontraindikované (pozri časť<br>4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>INHIBÍTORE FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)</b>                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| sildenafil<br>tadalafil<br>vardenafil                                                                                                                                                                                            | Interakcia so žiadnou zložkou<br>Genvoye sa neskúmala.<br><br>Inhibítory PDE-5 sa primárne<br>metabolizujú prostredníctvom<br>CYP3A. Súbežné podávanie<br>s Genvoyou môže spôsobiť zvýšené<br>plazmatické koncentrácie<br>sildenafilu a tadalafilu, čo môže<br>viesť k vzniku nežiaducich účinkov<br>spojených s inhibítorom PDE-5. | Súbežné podávanie Genvoye<br>a sildenafilu na liečbu pľúcnej<br>arteriálnej hypertenzie je<br>kontraindikované.<br><br>Pri súbežnom podávaní Genvoye<br>s tadalafilom na liečbu pľúcnej<br>arteriálnej hypertenzie treba<br>postupovať opatrne vrátane<br>zvázenia zníženia dávky.<br><br>Na liečbu erektilnej dysfunkcie sa<br>odporúča podávať súbežne<br>s Genvoyou jednorazovú dávku<br>sildenafilu nepresahujúcu 25 mg<br>v priebehu 48 hodín, jednorazovú<br>dávku vardenafilu nepresahujúcu<br>2,5 mg v priebehu 72 hodín alebo<br>jednorazovú dávku tadalafilu<br>nepresahujúcu 10 mg v priebehu<br>72 hodín. |
| <b>ANTIDEPRESÍVA</b>                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| sertralín (jednorazová dávka<br>50 mg)/elvitegravir (150 mg<br>jedenkrát denne)/kobicistát<br>(150 mg jedenkrát denne)/<br>emtricitabín (200 mg jedenkrát<br>denne)/tenofovir-alafenamid<br>(10 mg jedenkrát denne) <sup>5</sup> | elvitegravir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>tenofovir-alafenamid:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>sertralín:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                          | Súbežné podávanie s Genvoyou<br>neovplyvňuje koncentrácie<br>sertralínu. Pri súbežnom podávaní<br>nie je potrebná žiadna úprava<br>dávky.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Liek podľa terapeutického oblasti                                                                                                                                                                                                   | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Odporúčania týkajúce sa<br>súbežného podávania<br>s Genvoyou                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| tricyklické antidepresíva (TCA)<br>trazodón<br>selektívne inhibítory spätného<br>vychytávania sérotonínu (SSRI)<br>escitalopram                                                                                                     | Interakcia so žiadnou zložkou<br>Genvoye sa neskúmala.<br><br>Koncentrácie antidepresíva sa<br>môžu pri súbežnom podávaní<br>s kobicistátom zvýšiť.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Odporúča sa opatrná titrácia dávky<br>antidepresíva a sledovanie<br>odpovede na antidepresívum.                                                                                                           |
| <b>IMUNOSUPRESÍVA</b>                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                           |
| cyklosporín<br>sirolimus<br>takrolimus                                                                                                                                                                                              | Interakcia so žiadnou zložkou<br>Genvoye sa neskúmala.<br><br>Koncentrácie týchto imunosupresív<br>sa môžu pri podávaní<br>s kobicistátom zvýšiť.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Pri súbežnom podávaní<br>s Genvoyou sa odporúča<br>terapeutické sledovanie.                                                                                                                               |
| <b>SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ</b>                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                           |
| buspíron<br>klorazepát<br>diazepam<br>estazolam<br>flurazepam<br>lorazepam<br>triazolam<br>zolpidem                                                                                                                                 | Interakcia so žiadnou zložkou<br>Genvoye sa neskúmala.<br><br>Triazolam sa primárne<br>metabolizuje prostredníctvom<br>CYP3A. Súbežné podávanie<br>s Genvoyou môže spôsobiť zvýšené<br>plazmatické koncentrácie tohto<br>lieku, čo je spojené s možným<br>rizikom výskytu závažných alebo<br>život ohrozujúcich nežiaducich<br>účinkov.<br><br>Koncentrácie iných<br>benzodiazepínov vrátane<br>diazepamu sa môžu pri podávaní<br>s Genvoyou zvýšiť.<br><br>Na základe eliminačných dráh<br>lorazepamu nesprostredkovaných<br>CYP sa neočakáva žiadny účinok<br>na plazmatické koncentrácie pri<br>súbežnom podávaní s Genvoyou. | Súbežné podávanie Genvoye<br>a triazolamu je kontraindikované<br>(pozri časť 4.3). S inými<br>sedatívami/hypnotikami sa môže<br>vyžadovať zníženie dávky<br>a odporúča sa sledovanie ich<br>koncentrácie. |
| perorálne podávaný midazolam<br>(jednorazová dávka<br>2,5 mg)/tenofovir-alafenamid<br>(25 mg jedenkrát denne)<br><br>intravenózne podávaný midazolam<br>(jednorazová dávka<br>1 mg)/tenofovir-alafenamid<br>(25 mg jedenkrát denne) | midazolam:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Midazolam sa primárne<br>metabolizuje prostredníctvom<br>CYP3A. Z dôvodu prítomnosti<br>kobicistátu môže súbežné<br>podávanie s Genvoyou spôsobiť<br>zvýšené plazmatické koncentrácie<br>tohto lieku, čo sa spája s možným<br>rizikom výskytu závažných alebo<br>život ohrozujúcich nežiaducich<br>účinkov.                                                                                                                                                                                                                                                                  | Súbežné podávanie Genvoye<br>a perorálne podávaného<br>midazolamu je kontraindikované<br>(pozri časť 4.3).                                                                                                |

| Liek podľa terapeutického oblasť | Účinky na hladiny lieku.<br>Priemerná percentuálna zmena<br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>                                   | Odporúčania týkajúce sa<br>súbežného podávania<br>s Genvoyou                                                                                   |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIURATIKA</b>               |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                |
| kolchicín                        | Interakcia so žiadnou zložkou Genvoye sa neskúmala.<br><br>Súbežné podávanie s Genvoyou môže spôsobiť zvýšené plazmatické koncentrácie tohto lieku. | Môže byť potrebné zníženie dávky kolchicínu. Genvoya sa nemá súbežne podávať s kolchicínom pacientom s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. |

DOAC = priamy perorálny antikoagulant

- 1 Keď budú k dispozícii údaje zo štúdií liekových interakcií.
- 2 Tieto štúdie sa vykonali s elvitegravírom so zosilneným účinkom prostredníctvom ritonavíru.
- 3 Toto sú lieky z rovnakej triedy, kde možno predpokladať podobné interakcie.
- 4 Táto štúdia sa vykonala s použitím elvitegravíru/kobicistátu/emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu.
- 5 Táto štúdia sa vykonala s použitím lieku Genvoya.
- 6 Táto štúdia sa vykonala s použitím emtricitabínu/tenofovir-alafernamidu.
- 7 Táto štúdia bola vykonaná s dodatočným voxilaprevírom v dávke 100 mg na dosiahnutie expozícií voxilaprevíru očakávaných u pacientov infikovaných vírusom HCV.

### Štúdie vykonané s inými liekmi

Na základe štúdií liekových interakcií vykonaných s Genvoyou alebo so zložkami Genvoye sa nepozorovali ani sa neočakávajú žiadne klinicky významné liekové interakcie medzi zložkami Genvoye a nasledovnými liekmi: entekavir, famciklovir, ribavirín, famotidín a omeprazol.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Používanie Genvoye má byť sprevádzané používaním účinnej antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.5).

### Gravidita

U gravidných žien sa neuskutočnili žiadne adekvátne a riadne kontrolované štúdie Genvoye ani jej zložiek. Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití Genvoye u gravidných žien. Veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 exponovaných gravidít) však nepoukazuje na malformačnú ani fetálnu/neonatálnu toxicitu spojenú s emtricitabínom.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky elvitegravíru, kobicistátu alebo emtricitabínu, podávaných samostatne, z hľadiska parametrov fertility, gravidity, fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja. Štúdie tenofovir-alafernamidu na zvieratách nepreukázali žiadny dôkaz škodlivých účinkov tenofovir-alafernamidu z hľadiska parametrov fertility, gravidity ani fetálneho vývoja (pozri časť 5.3).

Je potvrdené, že liečba kobicistátom a elvitegravírom počas druhého a tretieho trimestra gravidity vedie k zníženiu expozícií elvitegravíru (pozri časť 5.2). Hladiny kobicistátu sa znižujú a nemusia poskytovať dostatočné zosilnenie. Značné zníženie expozície elvitegravíru môže viesť k virologickému zlyhaniu a zvýšenému riziku prenosu infekcie HIV z matky na dieťa. Preto sa liečba Genvoyou nemá začať počas gravidity a ženy, ktoré otehotnejú počas liečby Genvoyou, majú prejsť na alternatívny režim (pozri časť 4.4).

### Dojčenie

Nie je známe, či sa elvitegravir, kobicistát alebo tenofovir-alafernamid vylučujú do ľudského mlieka. Emtricitabín sa vylučuje do ľudského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že elvitegravir, kobicistát a tenofovir sa vylučujú do materského mlieka.

Nie sú dostatočné informácie o účinkoch elvitegraviru, kobicistátu, emtricitabínu a tenofoviru u novorodencov/dojčiat, preto sa Genvoya nemá užívať počas dojčenia.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV na dieťa.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilitě získané počas používania Genvoye u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky elvitegraviru, kobicistátu, emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu na párenie ani parametre fertility (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Genvoya môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť informovaní, že počas liečby Genvoyou sa hlásili závraty.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Vyhodnotenie nežiaducich účinkov sa zakladá na údajoch o bezpečnosti získaných v rámci všetkých štúdií fázy 2 a 3 s Genvoyou a na skúsenostiach po uvedení na trh. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách počas 144 týždňov boli nevoľnosť (11 %), hnačka (7 %) a bolesť hlavy (6 %).

### Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky v Tabuľke 2 sú uvedené podľa triedy orgánového systému a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ).

**Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov**

| <b>Frekvencia</b>                                 | <b>Nežiaduci účinok</b>                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>        |                                                                                                                                                  |
| Menej časté:                                      | anémia <sup>1</sup>                                                                                                                              |
| <i>Psychické poruchy</i>                          |                                                                                                                                                  |
| Časté:                                            | abnormálne sny                                                                                                                                   |
| Menej časté:                                      | samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu (u pacientov s už existujúcou anamnézou depresie alebo psychického ochorenia), depresia <sup>2</sup> |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                  |                                                                                                                                                  |
| Časté:                                            | bolesť hlavy, závrat                                                                                                                             |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>        |                                                                                                                                                  |
| Veľmi časté:                                      | nevoľnosť                                                                                                                                        |
| Časté:                                            | hnačka, vracanie, bolesť brucha, plynatosť                                                                                                       |
| Menej časté:                                      | dyspepsia                                                                                                                                        |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>          |                                                                                                                                                  |
| Časté:                                            | vyrážka                                                                                                                                          |
| Menej časté:                                      | angioedém <sup>3,4</sup> , pruritus, urtikária <sup>4</sup>                                                                                      |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i> |                                                                                                                                                  |
| Časté:                                            | únavu                                                                                                                                            |

1 Tento nežiaduci účinok sa v klinických štúdiách fázy 3 nepozoroval pri Genvoyi, ale bol identifikovaný v klinických štúdiách alebo po uvedení emtricitabínu na trh pri jeho použití s inými antiretrovírusovými liekmi.

2 Tento nežiaduci účinok sa v klinických štúdiách fázy 3 nepozoroval pri Genvoyi, ale bol identifikovaný v klinických štúdiách elvitegraviru pri jeho použití s inými antiretrovírotikami.

3 Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná počas dohľadu po uvedení liekov obsahujúcich emtricitabín na trh.

4 Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná počas dohľadu po uvedení liekov obsahujúcich tenofovir-alafenamid na trh.

## Opis vybraných nežiaducich účinkov

### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

### *Syndróm imunitnej reaktívácie*

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia CART vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), hlásený čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto účinky sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

### *Osteonekróza*

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

### *Zmeny sérového kreatinínu*

Kobicistát zvyšuje hladiny sérového kreatinínu z dôvodu inhibície tubulárnej sekrécie kreatinínu bez ovplyvnenia glomerulárnej funkcie obličiek. V klinických štúdiách s Genvoyou dochádzalo k zvýšeniu hladín sérového kreatinínu do 2. týždňov liečby a zostávali stabilné až do 144 týždňov. U predtým neliečených pacientov sa po 144 týždňoch liečby pozorovala priemerná zmena oproti počiatočnej hodnote na úrovni  $0,04 \pm 0,12$  mg/dl ( $3,5 \pm 10,6$   $\mu$ mol/l). Priemerné zvýšenia oproti počiatočnej hodnote boli v 144. týždni menšie než v skupine s elvitegravírom 150 mg/kobicistátom 150 mg/emtricitabínom 200 mg/tenofovir-dizoproxilom (ako fumarátom) 245 mg (E/C/F/TDF) (rozdiel  $-0,04$ ,  $p < 0,001$ ).

### *Zmeny lipidových parametrov*

V štúdiách s predtým neliečenými pacientmi v 144. týždni sa v oboch liečených skupinách pozorovali zvýšenia lipidových parametrov nalačno oproti počiatočnej hodnote: celkového cholesterolu, priameho cholesterolu v lipoproteínoch s nízkou hustotou (LDL) a v lipoproteínoch s vysokou hustotou (HDL) a triglyceridov. Medián zvýšenia oproti počiatočnej hodnote týchto parametrov bol v 144. týždni väčší v skupine s Genvoyou v porovnaní so skupinou s E/C/F/TDF ( $p < 0,001$  rozdiel medzi liečenými skupinami v celkovom cholesterolu, priamom LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu a triglyceridoch nalačno). Medián (Q1, Q3) zmeny oproti počiatočnej hodnote v pomere celkového cholesterolu k HDL-cholesterolu v 144. týždni bol  $0,2$  ( $-0,3; 0,7$ ) v skupine s Genvoyou a  $0,1$  ( $-0,4; 0,6$ ) v skupine s E/C/F/TDF ( $p = 0,006$  rozdiel medzi liečenými skupinami).

## Pediatrická populácia

Bezpečnosť Genvoye sa vyhodnocovala počas 48 týždňov u dospievajúcich pacientov infikovaných HIV-1 vo veku od 12 do  $< 18$  rokov s hmotnosťou  $\geq 35$  kg ( $n = 100$ ), u detí vo veku od 7 do  $< 12$  rokov s hmotnosťou  $> 25$  kg ( $n = 52$ ) a u detí vo veku od 3 do 9 rokov s hmotnosťou  $\geq 14$  až  $< 25$  kg ( $n = 27$ ). Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov, ktorí boli liečení Genvoyou, bol podobný ako u dospelých. Po 48 týždňoch liečby Genvoyou sa zaznamenalo zníženie BMD chrbtice u  $2,1$  % ( $1/47$ ) dospievajúcich, u  $12,2$  % ( $6/49$ ) detí vo veku 7 až  $< 12$  rokov s hmotnosťou najmenej  $25$  kg a u  $3,7$  % ( $1/27$ ) detí vo veku najmenej 3 roky s hmotnosťou najmenej  $14$  kg až  $< 25$  kg a zníženie TBLH  $\geq 4$  % u  $0,0$  % dospievajúcich, u  $3,9$  % ( $2/51$ ) detí vo veku 7 až  $< 12$  rokov s hmotnosťou najmenej  $25$  kg a u  $0,0$  % detí vo veku najmenej 3 roky s hmotnosťou najmenej  $14$  kg až  $< 25$  kg.

## Iné osobitné skupiny pacientov

### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Bezpečnosť Genvoye u 248 pacientov infikovaných HIV-1, ktorí boli buď predtým neliečení ( $n = 6$ ), alebo mali virologickú supresiu ( $n = 242$ ) s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie podľa Cockcroftovej-Gaultovej metódy [eGFR<sub>CG</sub>]:

30 – 69 ml/min), sa vyhodnocovala počas 144 týždňov v otvorenej klinickej štúdii (GS-US-292-0112). Bezpečnostný profil Genvoye u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek bol podobný ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 5.1).

Bezpečnosť Genvoye sa vyhodnocovala počas 48 týždňov v otvorenej klinickej štúdii (GS-US-292-1825) s jedným ramenom, ktorej sa zúčastnilo 55 pacientov infikovaných HIV-1 s virologickou supresiou s koncovým štádiom ochorenia obličiek ( $eGFR_{CG} < 15$  ml/min) na dlhodobej hemodialýze. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze, ktorí dostávali Genvoyu (pozri časť 5.2).

#### *Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV*

Bezpečnosť Genvoye sa vyhodnocovala u 72 pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV dostávajúcich liečbu HIV v otvorenej klinickej štúdii (GS-US-292-1249) počas 48 týždňov, v ktorej pacienti prešli z iného režimu antiretrovírusovej liečby (ktorá zahŕňala tenofovir-dizoproxil u 69 zo 72 pacientov) na Genvoyu. Na základe týchto obmedzených údajov bol bezpečnostný profil Genvoye u pacientov so súbežnou infekciou HIV/HBV podobný ako u pacientov s monoinfekciou HIV-1.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Ak dôjde k predávkovaniu, pacient musí byť sledovaný z dôvodu toxicity (pozri časť 4.8). Liečba predávkovania Genvoyou zahŕňa všeobecné podporné opatrenia vrátane sledovania základných životných funkcií, ako aj pozorovanie klinického stavu pacienta.

Keďže elvitegravir a kobicistát sa vo vysokej miere viažu na plazmatické proteíny, nie je pravdepodobné, že by hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou došlo k ich významnému odstráneniu. Emtricitabín možno odstrániť hemodialýzou, ktorá odstráni približne 30 % dávky emtricitabínu v priebehu 3-hodinovej dialýzy začínajúcej do 1,5 hodiny od podania emtricitabínu. Tenofovir sa účinne odstraňuje hemodialýzou s koeficientom extrakcie približne 54 %. Nie je známe, či emtricitabín alebo tenofovir možno odstrániť peritoneálnou dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie; antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie. ATC kód: J05AR18.

#### Mechanizmus účinku

Elvitegravir je inhibítor schopnosti HIV-1 integrázy transferovať vlákna (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI). Integráza je enzým kódovaný vírusom HIV-1, ktorý je potrebný na replikáciu vírusu. Inhibícia integrázy zabraňuje integrácii molekúl deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) vírusu HIV-1 do hostiteľskej genómovej DNA, čím sa zabráni tvorbe provírusu HIV-1 a rozširovaniu vírusovej infekcie.

Kobicistát je selektívny inhibítor mechanizmu účinku enzýmov cytochrómu P450 (CYP) podskupiny CYP3A. Kobicistátom spôsobená inhibícia metabolizmu sprostredkovaná enzýmom CYP3A zosilňuje systémovú expozíciu substrátov CYP3A, ako je elvitegravir, ktoré majú obmedzenú biologickú dostupnosť a ich polčas sa skracuje prostredníctvom metabolizmu závislého od CYP3A.



Emtricitabín je nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI) a nukleozidový analóg 2'-deoxycytidínu. Emtricitabín sa fosforyluje celulárnymi enzýmami na emtricitabíntrifosfát. Emtricitabíntrifosfát inhibuje replikáciu HIV jeho integráciou do vírusovej DNA prostredníctvom HIV reverznej transkriptázy (RT), ktorá má za následok prerušenie DNA reťazca. Emtricitabín vykazuje aktivitu proti HIV-1, HIV-2 a HBV.

Tenofovir-alafenamid je nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (NtRTI) a fosfonoamidátový prekurzor tenofoviru (analóg 2'-deoxyadenozínmonofosfátu). Tenofovir-alafenamid preniká do buniek a z dôvodu zvýšenej plazmatickej stability a vnútrobunkovej aktivácie cez hydrolýzu prostredníctvom katepsínu A je tenofovir-alafenamid účinnejší než tenofovir-dizoproxil pri zvyšovaní koncentrácie tenofoviru v mononukleárných bunkách periférnej krvi (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) (vrátane lymfocytov a iných cieľových buniek HIV) a makrofágoch. Vnútrobunkový tenofovir sa následne fosforyluje na farmakologicky aktívny metabolit tenofovirdifosfát. Tenofovirdifosfát inhibuje replikáciu HIV jeho integráciou do vírusovej DNA prostredníctvom HIV RT, ktorá má za následok prerušenie DNA reťazca. Tenofovir vykazuje aktivitu proti HIV-1, HIV-2 a vírusu HBV.

### Antivírusová aktivita *in vitro*

Elvitegravir, emtricitabín a tenofovir-alafenamid vykazovali synergistickú antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre. Antivírusová synergia bola zachovaná pre elvitegravir, emtricitabín a tenofovir-alafenamid pri testovaní v prítomnosti kobicistátu.

Antivírusová aktivita elvitegraviru proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkách, monocytových/makrofágových bunkách a v lymfocytoch periférnej krvi, pričom hodnoty 50 %-nej účinnej koncentrácie (EC<sub>50</sub>) boli v rozsahu od 0,02 do 1,7 nM. Elvitegravir vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti HIV-1 kmeňom A, B, C, D, E, F, G a O (hodnoty EC<sub>50</sub> boli v rozsahu od 0,1 do 1,3 nM) a aktivitu proti HIV-2 (EC<sub>50</sub> na úrovni 0,53 nM).

Kobicistát nevykazuje žiadnu merateľnú antivírusovú aktivitu proti HIV-1 a neantagonizuje antivírusové účinky elvitegraviru, emtricitabínu ani tenofoviru.

Antivírusová aktivita emtricitabínu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkových líniiach, bunkovej línii MAGI CCR5 a PBMC. Hodnoty EC<sub>50</sub> emtricitabínu boli v rozsahu od 0,0013 do 0,64 µM. Emtricitabín vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti HIV-1 kmeňom A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC<sub>50</sub> boli v rozsahu od 0,007 do 0,075 µM) a vykazoval kmeňovo špecifickú aktivitu proti HIV-2 (hodnoty EC<sub>50</sub> boli v rozsahu od 0,007 do 1,5 µM).

Antivírusová aktivita tenofovir-alafenamidu proti laboratórnym a klinickým izolátom HIV-1 podtypu B bola vyhodnotená v lymfoblastoidných bunkových líniiach, PBMC, primárnych monocytových/makrofágových bunkách a v lymfocytoch CD4<sup>+</sup>-T. Hodnoty EC<sub>50</sub> tenofovir-alafenamidu boli v rozsahu od 2,0 do 14,7 nM. Tenofovir-alafenamid vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti všetkým HIV-1 skupinám (M, N a O) vrátane podtypov A, B, C, D, E, F a G (hodnoty EC<sub>50</sub> boli v rozsahu od 0,10 do 12,0 nM) a vykazoval kmeňovo špecifickú aktivitu proti HIV-2 (hodnoty EC<sub>50</sub> boli v rozsahu od 0,91 do 2,63 nM).

### Rezistencia

#### *In vitro*

Znížená citlivosť na elvitegravir sa najčastejšie spája s primárnymi mutáciami integrázy T66I, E92Q a Q148R. Ďalšie mutácie integrázy selektované v bunkovej kultúre zahŕňali H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q a R263K. HIV-1 s raltegravírom selektovanými substitúciami T66A/K, Q148H/K a N155H vykazoval skríženú rezistenciu voči elvitegraviru.

S kobicistátom nemožno preukázať žiadnu *in vitro* rezistenciu z dôvodu jeho chýbajúcej antivírusovej aktivity.

Znížená citlivosť na emtricitabín súvisí s mutáciami M184V/I v HIV-1 RT.

Izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou voči tenofovir-alfafenamidu exprimujú mutáciu K65R v HIV-1 RT. Okrem toho sa prechodne pozorovala mutácia K70E v HIV-1 RT. Izoláty HIV-1 s mutáciou K65R majú nízkoúrovňovú zníženú citlivosť voči abakaviru, emtricitabínu, tenofoviru a lamivudínu.

#### *U predtým neliečených pacientov*

V zlúčenej analýze sa určovanie genotypu vykonalo na plazmatických izolátoch HIV-1 od pacientov predtým neliečených antiretrovírusovými liekmi dostávajúcich Genvoyu v štúdiách fázy 3 GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 s hladinou HIV-1 RNA  $\geq 400$  kópií/ml pri potvrdenom virologickom zlyhaní v 144. týždni alebo v čase predčasného ukončenia užívania skúšaného lieku. Do 144. týždňa sa pozoroval rozvoj jednej alebo viacerých primárnych mutácií spojených s rezistenciou voči elvitegraviru, emtricitabínu alebo tenofovir-alfafenamidu pri izolátoch HIV-1 od 12 zo 22 pacientov s použiteľnými genotypovými údajmi z párovaných izolátov na začiatku liečby a pri zlyhaní liečby Genvoyou (12 z 866 pacientov [1,4 %]) v porovnaní s 12 z 20 izolátov pri zlyhaní liečby od pacientov s použiteľnými genotypovými údajmi v liečenej skupine s E/C/F/TDF (12 z 867 pacientov [1,4 %]). V prípade izolátov HIV-1 od 12 pacientov v skupine s Genvoyou, u ktorých vznikla rezistencia, vznikli mutácie M184V/I (n = 11) a K65R/N (n = 2) v RT a T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) a N155H (n = 2) v integráze. V prípade izolátov HIV-1 od 12 pacientov v skupine E/C/F/TDF, u ktorých vznikla rezistencia, vznikli mutácie M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) a L210W (n = 1) v RT a E92Q/V (n = 4), Q148R (n = 2) a N155H/S (n = 3) v integráze. V prípade väčšiny izolátov HIV-1 od pacientov v oboch liečených skupinách, u ktorých vznikli mutácie spôsobujúce rezistenciu voči elvitegraviru, vznikli aj mutácie spôsobujúce rezistenciu voči emtricitabínu i elvitegraviru.

Vo fenotypových analýzach pacientov v populácii analyzovanej na finálne rezistencie mali izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou voči elvitegraviru 7 z 22 pacientov (32 %) v skupine s Genvoyou v porovnaní s izolátmi HIV-1 od 7 z 20 pacientov (35 %) v skupine E/C/F/TDF, izoláty HIV-1 od 8 pacientov (36 %) v skupine s Genvoyou mali zníženú citlivosť voči emtricitabínu v porovnaní s izolátmi HIV-1 od 7 pacientov (35 %) v skupine E/C/F/TDF. Jeden pacient v skupine s Genvoyou (1 z 22 [4,5 %]) a 2 pacienti v skupine s E/C/F/TDF (2 z 20 [10 %]) mali zníženú citlivosť voči tenofoviru.

#### *U pacientov s virologickou supresiou*

Troja pacienti, u ktorých vznikla rezistencia vírusu HIV-1 voči Genvoyi, boli identifikovaní (M184M/I, M184I+E92G, M184V+E92Q) až v 96. týždni v klinickej štúdii pacientov s virologickou supresiou, ktorí prešli z liečebného režimu obsahujúceho emtricitabín/tenofovir-dizoproxil a ešte tretí liek (GS-US-292-0109, n = 959).

#### *U pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV*

V klinickej štúdii s pacientmi infikovanými HIV s virologickou supresiou, ktorí boli súbežne infikovaní chronickou hepatítidou B a ktorí dostávali Genvoyu 48 týždňov (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacienti vyhoveli kritériám na analýzu rezistencie. U týchto 2 pacientov nebola identifikovaná vo vírusoch HIV-1 ani HBV žiadna substitúcia aminokyselín spojená s rezistenciou na niektorú zo zložiek Genvoye.

#### *Skrížená rezistencia u predtým neliečených pacientov alebo pacientov s virologickou supresiou infikovaných HIV-1*

Vírusy rezistentné voči elvitegraviru vykazujú rôzne stupne skríženej rezistencie voči raltegraviru, ktorý je INSTI, a to v závislosti od typu a počtu mutácií. Vírusy exprimujúce mutácie T66I/A si zachovávajú citlivosť voči raltegraviru, zatiaľ čo väčšina iných vzorov mutácií vykazovala zníženú citlivosť voči raltegraviru. Vírusy exprimujúce mutácie spôsobujúce rezistenciu voči elvitegraviru alebo raltegraviru si zachovávajú citlivosť voči dolutegraviru.

Vírusy rezistentné voči emtricitabínu so substitúciou M184V/I boli skrížene rezistentné voči lamivudínu, ale zachovali si citlivosť voči didanozínu, stavudínu, tenofoviru a zidovudínu.

Mutácie K65R a K70E spôsobujú zníženú citlivosť voči abakaviru, didanozínu, lamivudínu, emtricitabínu a tenofoviru, ale zachovávajú citlivosť voči zidovudínu.

### Klinické údaje

#### *Predtým neliečení pacienti infikovaní HIV-1*

V štúdiách GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie buď Genvoya (n = 866) jedenkrát denne alebo elvitegravir 150 mg/kobicistát 150 mg/emtricitabín 200 mg/tenofovir-dizoproxil (ako fumarát) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) jedenkrát denne. Priemerný vek bol 36 rokov (rozsah 18 – 76), 85 % tvorili muži, 57 % tvorili belosi, 25 % tvorili černosi a 10 % tvorili aziati. Devätnásť percent pacientov bolo identifikovaných ako hispánskeho/latinskoamerického pôvodu. Priemerná počiatočná plazmatická hladina HIV-1 RNA bola na úrovni 4,5 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozsah 1,3 – 7,0) a 23 % malo počiatočné vírusové záťaž na úrovni > 100 000 kópií/ml. Priemerný počiatočný počet buniek CD4<sup>+</sup> bol na úrovni 427 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah 0 – 1 360) a 13 % malo počet buniek CD4<sup>+</sup> na úrovni < 200 buniek/mm<sup>3</sup>.

Genvoya prejavila v 144. týždni štatistickú prevahu v dosiahnutí vírusovej záťaž HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s E/C/F/TDF. Percentuálny rozdiel bol 4,2 % (95 % IS: 0,6 % až 7,8 %). Zlúčené výsledky liečby po 48 a 144 týždňoch sú uvedené v Tabuľke 3.

**Tabuľka 3: Zlúčené virologické výsledky štúdií GS-US-292-0104 a GS-US-292-0111 v 48. a 144. týždni<sup>a,b</sup>**

|                                                                                                                     | 48. týždeň                       |                        | 144. týždeň                     |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                     | Genvoya<br>(n = 866)             | E/C/F/TDF<br>(n = 867) | Genvoya<br>(n = 866)            | E/C/F/TDF<br>(n = 867) |
| <b>HIV-1 RNA &lt; 50 kópií/ml</b>                                                                                   | 92 %                             | 90 %                   | 84 %                            | 80 %                   |
| Rozdiel v liečbe                                                                                                    | 2,0 % (95 % IS: -0,7 % až 4,7 %) |                        | 4,2 % (95 % IS: 0,6 % až 7,8 %) |                        |
| <b>HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml<sup>c</sup></b>                                                                          | 4 %                              | 4 %                    | 5 %                             | 4 %                    |
| <b>Bez virologických údajov počas obdobia 48. alebo 144. týždňa</b>                                                 | 4 %                              | 6 %                    | 11 %                            | 16 %                   |
| Ukončenie užívania skúšaného lieku z dôvodu nežiaducej udalosti alebo úmrtia <sup>d</sup>                           | 1 %                              | 2 %                    | 1 %                             | 3 %                    |
| Ukončenie užívania skúšaného lieku z iných dôvodov a posledná dostupná hladina HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>e</sup> | 2 %                              | 4 %                    | 9 %                             | 11 %                   |
| Chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného lieku                                                     | 1 %                              | < 1 %                  | 1 %                             | 1 %                    |
| <b>Podiel (%) pacientov s hladinou HIV-1 RNA &lt; 50 kópií/ml podľa podskupiny</b>                                  |                                  |                        |                                 |                        |
| Vek                                                                                                                 |                                  |                        |                                 |                        |
| < 50 rokov                                                                                                          | 716/777 (92 %)                   | 680/753 (90 %)         | 647/777 (83 %)                  | 602/753 (80 %)         |
| ≥ 50 rokov                                                                                                          | 84/89 (94 %)                     | 104/114 (91 %)         | 82/89 (92 %)                    | 92/114 (81 %)          |
| Pohlavie                                                                                                            |                                  |                        |                                 |                        |
| muži                                                                                                                | 674/733 (92 %)                   | 673/740 (91 %)         | 616/733 (84 %)                  | 603/740 (81 %)         |
| ženy                                                                                                                | 126/133 (95 %)                   | 111/127 (87 %)         | 113/133 (85 %)                  | 91/127 (72 %)          |

|                                                                                                 | 48. týždeň                       |                                  | 144. týždeň                      |                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                 | Genvoya<br>(n = 866)             | E/C/F/TDF<br>(n = 867)           | Genvoya<br>(n = 866)             | E/C/F/TDF<br>(n = 867)           |
| Rasa<br>černosi<br>iní ako černosi                                                              | 197/223 (88 %)<br>603/643 (94 %) | 177/213 (83 %)<br>607/654 (93 %) | 168/223 (75 %)<br>561/643 (87 %) | 152/213 (71 %)<br>542/654 (83 %) |
| Počiatková vírusová záťaž<br>≤ 100 000 kópií/ml<br>> 100 000 kópií/ml                           | 629/670 (94 %)<br>171/196 (87 %) | 610/672 (91 %)<br>174/195 (89 %) | 567/670 (85 %)<br>162/196 (83 %) | 537/672 (80 %)<br>157/195 (81 %) |
| Počiatkový počet buniek<br>CD4+<br>< 200 buniek/mm <sup>3</sup><br>≥ 200 buniek/mm <sup>3</sup> | 96/112 (86 %)<br>703/753 (93 %)  | 104/117 (89 %)<br>680/750 (91 %) | 93/112 (83 %)<br>635/753 (84 %)  | 94/117 (80 %)<br>600/750 (80 %)  |
| <b>HIV-1 RNA &lt; 20 kópií/ml</b>                                                               | 84,4 %                           | 84,0 %                           | 81,1 %                           | 75,8 %                           |
| Rozdiel v liečbe                                                                                | 0,4 % (95 % IS: -3,0 % až 3,8 %) |                                  | 5,4 % (95 % IS: 1,5 % až 9,2 %)  |                                  |

E/C/F/TDF = elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát

- a Obdobie 48. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 294. a 377. dňom (vrátane); obdobie 144. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 966. a 1 049. dňom (vrátane).
- b V oboch štúdiách boli pacienti rozvrstvení podľa počiatkových hladín HIV-1 RNA (≤ 100 000 kópií/ml, od > 100 000 kópií/ml do ≤ 400 000 kópií/ml alebo > 400 000 kópií/ml), podľa počtu buniek CD4+ (< 50 buniek/μl, 50 – 199 buniek/μl alebo ≥ 200 buniek/μl) a podľa oblasti (USA alebo mimo USA).
- c Zahnutí boli pacienti, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v období 48. alebo 144. týždňa, pacienti, ktorí ukončili liečbu predčasne z dôvodu nedostatku alebo straty účinnosti, pacienti, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaduce udalosti (NU), úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti a v čase predčasného ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže ≥ 50 kópií/ml.
- d Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu NU alebo úmrtia kedykoľvek od 1. dňa v rámci celého obdobia, ak to malo za následok chýbajúce virologické údaje o liečbe počas daného obdobia.
- e Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než NU, úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, strata kontaktu a pod.

Priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ oproti počiatkovej hodnote bolo na úrovni 230 buniek/mm<sup>3</sup> u pacientov liečených Genvoyou a 211 buniek/mm<sup>3</sup> u pacientov liečených E/C/F/TDF (p = 0,024) v 48. týždni a na úrovni 326 buniek/mm<sup>3</sup> u pacientov liečených Genvoyou a 305 buniek/mm<sup>3</sup> u pacientov liečených E/C/F/TDF (p = 0,06) v 144. týždni.

#### *Pacienti infikovaní HIV-1 s virologickou supresiou*

V štúdií GS-US-292-0109 sa účinnosť a bezpečnosť prechodu z efavirenzu (EFV)/emtricitabínu (FTC)/tenofovir-dizoproxil, FTC/tenofovir-dizoproxil plus atazanaviru (so zosilneným účinkom pomocou kobicistátu alebo ritonaviru) alebo E/C/F/TDF na Genvoyu vyhodnocovali v randomizovanej, otvorenej štúdií dospelých s virologickou supresiou infikovaných HIV-1 (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) (n = 1 436). Pacienti museli mať pred zaradením do štúdie dosiahnutú stabilnú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) v rámci ich počiatkového liečebného režimu po dobu najmenej 6 mesiacov a nesmeli mať HIV-1 so žiadnymi mutáciami spôsobujúcimi rezistenciu voči akýmkoľvek zložkám Genvoye. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 buď na prechod na Genvoyu na začiatku liečby (n = 959) alebo na pokračovanie vo východiskovom antiretrovírusovom režime liečby (n = 477). Pacienti mali priemerný vek 41 rokov (rozsah 21 – 77), 89 % tvorili muži, 67 % tvorili belosi a 19 % tvorili černosi. Priemerný počiatkový počet buniek CD4+ bol na úrovni 697 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah 79 – 1 951). Pacienti boli rozvrstvení podľa predchádzajúceho liečebného režimu. Pri skríningu dostávalo 42 % pacientov FTC/tenofovir-dizoproxil plus atazanavir (zosilnený kobicistátom alebo ritonavirom), 32 % pacientov dostávalo E/C/F/TDF a 26 % pacientov dostávalo EFV/FTC/tenofovir-dizoproxil.

Prechod z liečebného režimu na báze tenofovir-dizoproxil na Genvoyu vykazoval lepšie parametre pri zachovávaní hladiny HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s pokračovaním vo východiskovom liečebnom režime (Tabuľka 4).

**Tabuľka 4: Virologické výsledky štúdie GS-US-292-0109 v 48.<sup>a</sup> a 96.<sup>b</sup> týždni**

|                                                                                                                     | 48. týždeň                                               |                                           | 96. týždeň                                               |                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                     | Genvoya<br>(n = 959)                                     | Počiatočný<br>liečebný režim<br>(n = 477) | Genvoya<br>(n = 959)                                     | Počiatočný<br>liečebný režim<br>(n = 477) |
| <b>HIV-1 RNA &lt; 50 kópií/ml</b>                                                                                   | 97 %                                                     | 93 %                                      | 93 %                                                     | 89 %                                      |
| Rozdiel v liečbe                                                                                                    | 4,1 % (95 % IS: 1,6 % až 6,7 %, p < 0,001 <sup>c</sup> ) |                                           | 3,7 % (95 % IS: 0,4 % až 7,0 %, p < 0,017 <sup>c</sup> ) |                                           |
| <b>HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml<sup>d</sup></b>                                                                          | 1 %                                                      | 1 %                                       | 2 %                                                      | 2 %                                       |
| <b>Bez virologických údajov počas obdobia 48./96. týždňa</b>                                                        | 2 %                                                      | 6 %                                       | 5 %                                                      | 9 %                                       |
| Ukončenie užívania skúšaného lieku z dôvodu nežiaducej udalosti alebo úmrtia <sup>e</sup>                           | 1 %                                                      | 1 %                                       | 1 %                                                      | 3 %                                       |
| Ukončenie užívania skúšaného lieku z iných dôvodov a posledná dostupná hladina HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>f</sup> | 1 %                                                      | 4 %                                       | 3 %                                                      | 6 %                                       |
| Chýbajúce údaje počas tohto obdobia pri užívaní skúšaného lieku                                                     | 0 %                                                      | < 1 %                                     | 1 %                                                      | < 1 %                                     |
| <b>Podiel (%) pacientov s hladinou HIV-1 RNA &lt; 50 kópií/ml podľa predchádzajúceho liečebného režimu</b>          |                                                          |                                           |                                                          |                                           |
| EFV/FTC/tenofovir-dizoproxil                                                                                        | 96 %                                                     | 90 %                                      | 90 %                                                     | 86 %                                      |
| FTC/tenofovir-dizoproxil plus zosilnený atazanavir                                                                  | 97 %                                                     | 92 %                                      | 92 %                                                     | 88 %                                      |
| E/C/F/TDF                                                                                                           | 98 %                                                     | 97 %                                      | 96 %                                                     | 93 %                                      |

EFV = efavirenz, FTC = emtricitabín, E/C/F/TDF = elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát.

a Obdobie 48. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 294. a 377. dňom (vrátane).

b Obdobie 96. týždňa bolo definované ako obdobie medzi 630. a 713. dňom (vrátane).

c Hodnota p pre test nadradenosti porovnávajúci percentuálne podiely virologického úspechu bola stanovená na základe testu CMH rozvrstveného podľa predchádzajúceho liečebného režimu (EFV/FTC/tenofovir-dizoproxil, FTC/tenofovir-dizoproxil plus zosilnený atazanavir alebo E/C/F/TDF).

d Zahnutí boli pacienti, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v období 48. alebo 96. týždňa, pacienti, ktorí ukončili liečbu predčasne z dôvodu nedostatku alebo straty účinnosti, pacienti, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než nežiaduca udalosť (NU), úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti a v čase predčasného ukončenia liečby mali hodnotu vírusovej záťaže ≥ 50 kópií/ml.

e Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu NU alebo úmrtia kedykoľvek od 1. dňa v rámci celého obdobia, ak to malo za následok chýbajúce virologické údaje o liečbe počas daného obdobia.

f Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než NU, úmrtia alebo nedostatku alebo straty účinnosti, napr. odvolanie súhlasu, strata kontaktu a pod.

#### *Pacienti infikovaní HIV-1 s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek*

V štúdií GS-US-292-0112 sa účinnosť a bezpečnosť Genvoye vyhodnocovali v otvorenej klinickej štúdií s 242 pacientmi infikovanými HIV-1 s miernym až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR<sub>CG</sub>: 30 – 69 ml/min). Pred prechodom na Genvoyu pacienti dosahovali virologickú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) počas najmenej 6 mesiacov. Priemerný vek bol 58 rokov (rozsah 24 – 82), pričom 63 pacientov (26 %) bolo vo veku ≥ 65 rokov. Sedemdesiatdeväť percent tvorili muži, 63 % tvorili belosi, 18 % tvorili černosi a 14 % tvorili aziati. Trinásť percent pacientov bolo identifikovaných ako hispánskeho/latinskoamerického pôvodu. Na začiatku liečby malo 80 pacientov (33 %) eGFR<sub>CG</sub> < 50 ml/min a 162 pacientov malo eGFR<sub>CG</sub> ≥ 50 ml/min. Medián eGFR bol na začiatku liečby na úrovni 56 ml/min. Priemerný počiatočný počet buniek CD4<sup>+</sup> bol na úrovni 664 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah 126 – 1 813).

V 144. týždni si po prechode na Genvoyu 83,1 % (197/237 pacientov) udržiavalo hladinu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml.

Účinnosť a bezpečnosť Genvoye sa vyhodnocovali v otvorenej klinickej štúdii s jedným ramenom GS-US-292-1825, ktorej sa zúčastnilo 55 dospelých pacientov infikovaných HIV-1 s koncovým štádiom ochorenia obličiek (eGFR<sub>CG</sub> < 15 ml/min) na dlhodobej hemodialýze počas aspoň 6 mesiacov pred prechodom na Genvoyu. Pacienti mali virologickú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) počas aspoň 6 mesiacov pred prechodom na Genvoyu.

Priemerný vek bol 48 rokov (rozmedzie 23 – 64). Sedemdesiatšesť percent boli muži, 82 % boli černosi a 18 % belosi. Pätnásť percent pacientov sa identifikovalo ako Hispánci. Priemerný počiatkový počet buniek CD4+ bol 545 buniek/mm<sup>3</sup> (rozmedzie 205 – 1 473). V 48. týždni si 81,8 % (45/55 pacientov) po prechode na Genvoyu udržalo HIV-1 RNA < 50 kópií/ml. U pacientov, ktorí prešli na Genvoyu, neboli pozorované žiadne klinicky významné zmeny v lipidových laboratórnych testoch nalačno.

#### *Pacienti súbežne infikovaní HIV a HBV*

V otvorenej štúdii GS-US-292-1249 sa účinnosť a bezpečnosť Genvoye hodnotili u dospelých pacientov so súbežnou infekciou vírusom HIV-1 a chronickou hepatitídou B. Šesťdesiatdeväť zo 72 pacientov dostávalo predchádzajúcu antiretrovirovú terapiu, ktorá obsahovala tenofovir-dizoproxil. Na začiatku liečby Genvoyou malo 72 pacientov supresiu HIV (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) minimálne počas 6 mesiacov so supresiou HBV DNA alebo bez nej a kompenzovanú funkciu pečene. Priemerný vek bol 50 rokov (rozmedzie 28 – 67), 92 % pacientov boli muži, 69 % boli belosi, 18 % černosi a 10 % aziati. Priemerný počiatkový počet buniek CD4+ bol 636 buniek/mm<sup>3</sup> (rozmedzie 263 – 1 498). Osemdesiatšesť percent pacientov (62/72) malo supresiu HBV (HBV DNA < 29 IU/ml) a 42 % (30/72) bolo na začiatku HBeAg pozitívnych.

Z pacientov, ktorí boli na začiatku HBeAg pozitívni, 1/30 (3,3 %) dosiahol sérokonverziu na anti-HBe v 48. týždni. Z pacientov, ktorí boli na začiatku HBsAg pozitívni, 3/70 (4,3 %) dosiahli sérokonverziu na anti-HBs v 48. týždni.

V 48. týždni si 92 % pacientov (66/72) udržalo hladinu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml po prechode na Genvoyu. Priemerná zmena oproti počiatkovému počtu buniek CD4+ v 48. týždni bola -2 bunky/mm<sup>3</sup>. Deväťdesiatdva percent (66/72 pacientov) malo HBV DNA < 29 IU/ml pri použití analýzy typu „chýbajúce = zlyhanie“ v 48. týždni. Zo 62 pacientov, ktorí mali supresiu HBV na začiatku, si 59 udržalo supresiu a u 3 chýbali údaje. Z 10 pacientov, ktorí nemali supresiu HBV na začiatku (HBV DNA ≥ 29 IU/ml), dosiahli 7 supresiu, 2 zostali zistiteľní a u 1 chýbali údaje.

K dispozícii sú len obmedzené klinické údaje o použití Genvoye u pacientov súbežne infikovaných HIV a HBV, ktorí doteraz neboli liečení.

#### *Zmeny v meraniach hustoty kostných minerálov*

V štúdiách s predtým neliečenými pacientmi sa Genvoya po 144 týždňoch liečby spájala s menšími zníženiami hustoty kostných minerálov (BMD), merané pomocou DXA analýzy bedier (priemerná zmena: -0,8 % vs. -3,4 %, p < 0,001) a bedrovej chrčtice (priemerná zmena: -0,9 % vs. -3,0 %, p < 0,001) v porovnaní s E/C/F/TDF.

96 týždňov po prestavení na Genvoyu z režimu obsahujúceho tenofovir-dizoproxil sa zaznamenali zlepšenia BMD v porovnaní so zachovaním režimu obsahujúceho tenofovir-dizoproxil.

#### *Zmeny v meraniach funkcie obličiek*

V štúdiách s predtým neliečenými pacientmi sa Genvoya po 96 týždňoch liečby spájala s nižším vplyvom na parametre bezpečnosti obličiek (merané po 144 týždňoch liečby pomocou odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie podľa Cockcroftovej-Gaultovej metódy a pomeru proteínov ku kreatinínu v moči a po 96 týždňoch liečby pomocou pomeru albumínu ku kreatinínu v moči) než v prípade E/C/F/TDF (pozri tiež časť 4.4). Počas 144 týždňov liečby neprestal žiadny pacient užívať

liek Genvoya pre renálnu nežiaducu udalosť spojenú s liečbou v porovnaní s 12 pacientmi, ktorí prestali užívať kombináciu E/C/F/TDF ( $p < 0,001$ ).

U pacientov, ktorí boli prestavení na Genvoyu, sa zachoval zlepšený renálny bezpečnostný profil až do 96. týždňa v porovnaní s pacientmi, ktorí zostali na režime obsahujúcom tenofovir-dizoproxil.

### Pediatrická populácia

#### *Štúdia GS-US-292-0106*

V štúdií GS-US-292-0106 sa v otvorenej štúdií vyhodnocovala účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetické vlastnosti Genvoye u predtým neliečených dospelých infikovaných HIV-1 vo veku od 12 do < 18 rokov s hmotnosťou  $\geq 35$  kg ( $n = 50$ ) v kohorte 1, u detí s virologickou supresiou vo veku od 7 do < 12 rokov s hmotnosťou  $> 25$  kg ( $n = 52$ ) v kohorte 2 a u detí s virologickou supresiou vo veku od 3 do 9 rokov s hmotnosťou  $\geq 14$  až < 25 kg ( $n = 27$ ) v kohorte 3.

Pacienti v kohorte 1 mali priemerný vek 15 rokov (rozsah 12 až 17), 44 % tvorili muži, 12 % tvorili aziati a 88 % tvorili černosi. Na začiatku liečby dosahovala priemerná plazmatická hladina HIV-1 RNA úroveň 4,6  $\log_{10}$  kópií/ml, medián počtu buniek CD4+ bol 456 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah: 95 až 1 110) a medián CD4+ % bol 23 % (rozsah: 7 až 45 %). Celkovo malo 22 % pacientov počiatočné plazmatické hladiny HIV-1 RNA  $> 100\,000$  kópií/ml.

V 48. týždni bola miera virologickej odpovede na Genvoyu u predtým neliečených dospelých infikovaných HIV-1 podobná mieram odpovede v štúdiách u predtým neliečených dospelých infikovaných HIV-1. U 92 % (46/50) pacientov liečených Genvoyou sa dosiahli hladiny HIV-1 RNA  $< 50$  kópií/ml. Priemerné zvýšenie počtu buniek CD4+ v 48. týždni oproti počiatočnej hodnote bolo na úrovni 224 buniek/mm<sup>3</sup>. U troch pacientov došlo v 48. týždni k virologickému zlyhaniu. Nezaznamenala sa žiadna virologická rezistencia voči Genvoyi.

Pacienti v kohorte 2 mali priemerný vek 10 rokov (rozsah: 7 až 11), priemernú hmotnosť na začiatku liečby 32 kg (rozsah: 26 až 58), 42 % z nich bolo mužského pohlavia, 25 % boli Aziati a 71 % boli černosi. Na začiatku liečby bol medián počtu buniek CD4+ 926 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah: 336 až 1 611) a medián CD4+% bol 38 % (rozsah: 23 až 51 %).

Po prechode na Genvoyu sa u 98 % pacientov (51/52) v kohorte 2 zachovala supresia (HIV-1 RNA  $< 50$  kópií/ml) v 48. týždni. Priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti začiatku liečby a percento v 48. týždni bola -66 buniek/mm<sup>3</sup> a -0,6 % v uvedenom poradí. Jeden z 52 pacientov splňal kritériá na zaradenie do populácie na analýzu rezistencie do 48. týždňa; do 48. týždňa sa nezistila vznikajúca rezistencia na Genvoyu.

Pacienti v kohorte 3 mali priemerný vek 6 rokov (rozsah: 3 až 9), priemernú hmotnosť na začiatku liečby 19 kg (rozsah: 15 až 24), 37 % z nich bolo mužského pohlavia, 11 % boli Aziati a 89 % boli černosi. Na začiatku liečby bol medián počtu buniek CD4+ 1 061 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah: 383 až 2 401) a medián CD4+% bol 37 % (rozsah: 24 až 53 %).

Po prechode na Genvoyu sa u 96 % pacientov (26/27) v kohorte 3 zachovala supresia (HIV-1 RNA  $< 50$  kópií/ml) v 48. týždni. Priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti začiatku liečby a percento v 48. týždni boli -179 buniek/mm<sup>3</sup> a 0,2 % v uvedenom poradí. U jedného pacienta sa v 48. týždni pozorovalo virologické zlyhanie; do 48. týždňa sa nezistila vznikajúca rezistencia na Genvoyu.

#### *Štúdia GS-US-292-1515*

V štúdií GS-US-292-1515 sa vyhodnocovala účinnosť a bezpečnosť lieku Genvoya v otvorenej štúdií u dospelých infikovaných vírusom HIV-1, s virologickou supresiou, vo veku od 12 do 18 rokov s hmotnosťou  $\geq 35$  kg ( $n = 50$ ).

Stredná hodnota veku pacientov v štúdií bola 15 rokov (rozsah: 12 až 17 rokov), 64 % tvorili ženy a 98 % tvorili černosi. Na začiatku liečby bola stredná hodnota počtu buniek CD4+

742 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah: 255 až 1 246) a stredná hodnota percentuálneho podielu buniek CD4+ bola 34 % (rozsah: 21 až 53 %).

Po prechode na liek Genvoya sa u 90 % pacientov (45/50) zachovala supresia (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) v 48. týždni. Priemerná zmena počtu buniek CD4+ a percentuálnej hodnoty oproti začiatku liečby boli v 48. týždni -43 buniek/mm<sup>3</sup> a -0,1 % v uvedenom poradí. U piatich pacientov došlo do konca štúdie k virologickému zlyhaniu. Nezaznamenala sa fenotypová ani genotypová rezistencia voči lieku Genvoya.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po perorálnom podaní s jedlom sa u pacientov infikovaných HIV-1 pozorovali maximálne plazmatické koncentrácie približne 4 hodiny po podaní dávky pri elvitegravire, 3 hodiny po podaní dávky pri kobicistáte, 3 hodiny po podaní dávky pri emtricitabíne a 1 hodinu po podaní dávky pri tenofovir-alafenamide. Priemerné hodnoty  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  a  $C_{trough}$  (priemerná hodnota  $\pm$  SD) v rovnovážnom stave u pacientov infikovaných HIV-1 boli pre elvitegravir  $1,7 \pm 0,39$   $\mu$ g/ml,  $23 \pm 7,5$   $\mu$ g•h/ml a  $0,45 \pm 0,26$   $\mu$ g/ml v uvedenom poradí, čo znamená inhibičný kvocient  $\sim 10$  (pomer  $C_{trough}$ : upravená hodnota  $IC_{95}$  podľa naviazania na proteíny pre vírus HIV-1 divokého typu). Zodpovedajúce priemerné hodnoty  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  a  $C_{trough}$  (priemerná hodnota  $\pm$  SD) v rovnovážnom stave boli pre kobicistát  $1,1 \pm 0,40$   $\mu$ g/ml,  $8,3 \pm 3,8$   $\mu$ g•h/ml,  $0,05 \pm 0,13$   $\mu$ g/ml a pre emtricitabín  $1,9 \pm 0,5$   $\mu$ g/ml,  $13 \pm 4,5$   $\mu$ g•h/ml a  $0,14 \pm 0,25$   $\mu$ g/ml. Priemerné hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{tau}$  v rovnovážnom stave boli pre tenofovir-alafenamid  $0,16 \pm 0,08$   $\mu$ g/ml a  $0,21 \pm 0,15$   $\mu$ g•h/ml, v uvedenom poradí.

Pre elvitegravir sa hodnoty  $C_{max}$  a AUC zvýšili o 22 % a 36 % s ľahkým jedlom a o 56 % a 91 % s jedlom s vysokým obsahom tukov, v porovnaní so stavom nalačno. Ľahké jedlo neovplyvnilo expozície kobicistátu, a aj keď jedlo s vysokým obsahom tukov malo za následok mierny pokles hodnôt  $C_{max}$  a AUC o 24 % a 18 %, v uvedenom poradí, nepozoroval sa žiadny rozdiel v jeho farmakologickom zosilňujúcom účinku na elvitegravir. Expozície emtricitabínu neboli ovplyvnené ľahkým jedlom ani jedlom s vysokým obsahom tukov. V porovnaní so stavom nalačno nemalo podanie Genvoye s ľahkým jedlom ( $\sim 400$  kcal, 20 % tukov) ani s jedlom s vysokým obsahom tukov ( $\sim 800$  kcal, 50 % tukov) klinicky významný vplyv na celkové expozície tenofovir-alafenamidu (približne o 15 % vyššie hodnoty parametra AUC s ľahkým jedlom a o 18 % s jedlom s vysokým obsahom tukov v porovnaní so stavom nalačno).

### Distribúcia

Elvitegravir sa na 98 – 99 % viaže na ľudské plazmatické proteíny a táto väzba nie je závislá od koncentrácie lieku v rozsahu od 1 ng/ml do 1,6  $\mu$ g/ml. Priemerný pomer koncentrácie lieku v plazme a krvi bol 1,37.

Kobicistát sa na 97 – 98 % viaže na ľudské plazmatické proteíny a priemerný pomer koncentrácie lieku v plazme a krvi bol 2.

Väzba emtricitabínu na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* bola < 4 % a nebola závislá od koncentrácie v rozmedzí 0,02 – 200  $\mu$ g/ml. Pri maximálnej plazmatickej koncentrácii bol priemerný pomer koncentrácie lieku v plazme a krvi  $\sim 1,0$  a priemerný pomer koncentrácie lieku v spermiiach a plazme bol  $\sim 4,0$ .

Väzba tenofovíru na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* je < 0,7 % a nie je závislá od koncentrácie v rozmedzí 0,01 – 25  $\mu$ g/ml. Väzba tenofovir-alafenamidu na ľudské plazmatické proteíny *ex vivo* vo vzorkách odobratých počas klinických štúdií bola približne 80 %.



## Biotransformácia

Elvitegravir prechádza primárne oxidačným metabolizmom prostredníctvom CYP3A a sekundárne sa glukuronizuje prostredníctvom enzýmov UGT1A1/3. Po perorálnom podaní zosilneného [<sup>14</sup>C]-elvitegraviru bol elvitegravir prevládajúcou zložkou v plazme reprezentujúcou ~94 % rádioaktivity v obeh. Metabolity aromatickej a alifatickej hydroxylácie alebo glukuronidácie sú prítomné vo veľmi nízkych koncentráciách, vykazujú značne nižšiu antivírusovú aktivitu proti HIV-1 a neprispievajú k celkovej antivírusovej aktivite elvitegraviru.

Kobicistát sa metabolizuje prostredníctvom oxidácie sprostredkovanej CYP3A (hlavná cesta) a/alebo CYP2D6 (vedľajšia cesta) a neprechádza glukuronidáciou. Po perorálnom podaní [<sup>14</sup>C]-kobicistátu bolo 99 % rádioaktivity v obeh v plazme vo forme nezmeneného kobicistátu.

*In vitro* štúdie naznačujú, že emtricitabín nie je inhibítorom ľudských enzýmov CYP. Po podaní [<sup>14</sup>C]-emtricitabínu sa zistilo vylúčenie celej dávky emtricitabínu v moči (~86 %) a stolici (~14 %). Trinásť percent dávky sa zistilo v moči vo forme troch predpokladaných metabolitov. Biotransformácia emtricitabínu zahŕňa oxidáciu tiolovej skupiny na formu 3'-sulfoxid diastereomérov (približne 9 % dávky) a konjugáciu s kyselinou glukurónovou na formu 2'-O-glukuronidu (približne 4 % dávky). Neboli identifikované žiadne iné metabolity.

Metabolizmus je hlavnou dráhou eliminácie tenofovir-alafenamidu u ľudí a tvorí > 80 % z perorálnej dávky. *In vitro* štúdie preukázali, že tenofovir-alafenamid sa metabolizuje na tenofovir (hlavný metabolit) prostredníctvom katepsínu A v PBMC (vrátane lymfocytov a iných cieľových buniek HIV) a makrofágoch a prostredníctvom karboxylesterázy-1 v hepatocytoch. *In vivo* sa tenofovir-alafenamid hydrolyzuje v bunkách na tenofovir (hlavný metabolit), ktorý sa fosforyluje na aktívny metabolit tenofovirdifosfát. V klinických štúdiách s ľuďmi mala perorálna dávka 10 mg tenofovir-alafenamidu v Genvoyi za následok > 4-násobne vyššie koncentrácie tenofovirdifosfátu v PBMC a o > 90 % nižšie koncentrácie tenofoviru v plazme v porovnaní s perorálnou dávkou 245 mg tenofovir-dizoproxil (ako fumarát) v E/C/F/TDF.

*In vitro* sa tenofovir-alafenamid nemetabolizuje prostredníctvom CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6. Tenofovir-alafenamid sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 iba minimálne. Po súbežnom podaní so stredne účinným detekčným induktorom enzýmu CYP3A efavirenzom nedošlo k výraznému ovplyvneniu expozície tenofovir-alafenamidu. Po podaní tenofovir-alafenamidu vykazovala plazmatická [<sup>14</sup>C]-rádioaktivita časovo závislý profil, pričom prevládajúcou formou počas prvých niekoľkých hodín bol tenofovir-alafenamid a po zvyšný čas kyselina močová.

## Eliminácia

Po perorálnom podaní [<sup>14</sup>C]-elvitegraviru/ritonaviru sa 94,8 % z dávky zistilo v stolici, čo je v súlade s hepatobiliárnym vylučovaním elvitegraviru, a 6,7 % z podanej dávky sa zistilo v moči. Medián terminálneho plazmatického polčasu elvitegraviru po podaní E/C/F/TDF je približne 12,9 hodiny.

Po perorálnom podaní [<sup>14</sup>C]-kobicistátu sa 86 % a 8,2 % z dávky zistilo v stolici a moči, v uvedenom poradí. Medián terminálneho plazmatického polčasu kobicistátu po podaní E/C/F/TDF je približne 3,5 hodiny a s ním spojené expozície kobicistátu majú za výsledok hodnotu  $C_{nim}$  elvitegraviru približne 10-násobne vyššiu, než je upravená hodnota  $IC_{95}$  podľa naviazania na proteíny pre vírus HIV-1 divokého typu.

Emtricitabín sa primárne vylučuje obličkami s kompletným výťažkom dávky získaným z moču (približne 86 %) a stolice (približne 14 %). Trinásť percent dávky emtricitabínu sa znovu získalo v moči vo forme troch metabolitov. Systémový klírens emtricitabínu je v priemere 307 ml/min. Eliminačný polčas emtricitabínu je po perorálnom podaní približne 10 hodín.

Renálne vylučovanie nezmeneného tenofovir-alafenamidu predstavuje sekundárnu dráhu, pričom v moči sa eliminuje < 1 % z dávky. Tenofovir-alafenamid sa eliminuje hlavne po metabolizovaní na tenofovir. Tenofovir-alafenamid a tenofovir majú medián plazmatického polčasu na úrovni 0,51 a

32,37 hodiny, v uvedenom poradí. Tenofovir sa eliminuje z tela obličkami prostredníctvom glomerulárnej filtrácie aj aktívnej tubulárnej sekrécie.

#### Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

##### *Vek, pohlavie a etnikum*

Pre elvitegravir zosilnený kobicistátom, kobicistát, emtricitabín alebo tenofovir-alafenamid sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v dôsledku pohlavia alebo etnika.

Expozície elvitegraviru, kobicistátu, emtricitabínu, tenofoviru a tenofovir-alafenamidu dosahované u 24 dospievajúcich pacientov vo veku od 12 do < 18 rokov, ktorí dostávali Genvoya v štúdiu GS-US-292-0106, boli podobné expozíciám dosahovaným u predtým neliečených dospelých po podaní Genvoye (Tabuľka 5).

**Tabuľka 5: Farmakokinetické vlastnosti elvitegraviru, kobicistátu, emtricitabínu, tenofoviru a tenofovir-alafenamidu u dospievajúcich a dospelých predtým neliečených antiretrovirovými liekmi**

|                                 | Dospievajúci vo veku 12 až < 18 rokov, ≥ 35 kg |                                |                              |                              |                  | Dospelí            |                   |                    |                  |                  |
|---------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------|------------------|
|                                 | Genvoya                                        |                                |                              |                              |                  | Genvoya            |                   |                    |                  |                  |
|                                 | EVG <sup>a</sup>                               | COBI <sup>a</sup>              | FTC <sup>a</sup>             | TAF <sup>b</sup>             | TFV <sup>b</sup> | EVG <sup>e</sup>   | COBI <sup>e</sup> | FTC <sup>e</sup>   | TAF <sup>f</sup> | TFV <sup>f</sup> |
| AUC <sub>tau</sub><br>(ng•h/ml) | 23 840,1<br>(25,5)                             | 8 240,8<br>(36,1) <sup>b</sup> | 14 424,4<br>(23,9)           | 242,8 <sup>c</sup><br>(57,8) | 275,8<br>(18,4)  | 22 797,0<br>(34,7) | 9 459,1<br>(33,9) | 11 714,1<br>(16,6) | 206,4<br>(71,8)  | 292,6<br>(27,4)  |
| C <sub>max</sub><br>(ng/ml)     | 2 229,6<br>(19,2)                              | 1 202,4<br>(35,0)              | 2 265,0<br>(22,5)            | 121,7<br>(46,2)              | 14,6<br>(20,0)   | 2 113,1<br>(33,7)  | 1 450,3<br>(28,4) | 2 056,3<br>(20,2)  | 162,2<br>(51,1)  | 15,2<br>(26,1)   |
| C <sub>tau</sub><br>(ng/ml)     | 300,8<br>(81,0)                                | 25,0<br>(180,0) <sup>d</sup>   | 102,4<br>(38,9) <sup>b</sup> | neaplikovateľné              | 10,0<br>(19,6)   | 287,3<br>(61,7)    | 20,6<br>(85,2)    | 95,2<br>(46,7)     | neaplikovateľné  | 10,6<br>(28,5)   |

EVG = elvitegravir; COBI = kobicistát; FTC = emtricitabín; TAF = tenofovir-alafenamidfumarát; TFV = tenofovir

Uvedené údaje predstavujú priemerné hodnoty (%CV).

a n = 24 dospievajúcich.

b n = 23 dospievajúcich.

c AUC<sub>last</sub>.

d n = 15 dospievajúcich.

e n = 19 dospelých

f n = 539 (TAF) alebo 841 (TFV) dospelých

Priemerné expozície elvitegraviru, kobicistátu, emtricitabínu, tenofoviru a tenofovir-alafenamidu dosahované u detí vo veku od 8 do < 12 rokov (>25 kg; n = 23), ktoré dostávali Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg v štúdiu GS-US-292-0106, boli vyššie (20 až 80 %) ako priemerné expozície dosiahnuté u dospelých (Tabuľka 6).

**Tabuľka 6: Farmakokinetické vlastnosti elvitegraviru, kobicistátu, emtricitabínu, tenofoviru a tenofovir-alafenamidu u detí (vo veku od 8 do < 12 rokov, > 25 kg) a dospelých s vírusovou supresiou**

|                                 | Deti vo veku od 8 do < 12 rokov, >25 kg |                                 |                                 |                              |                  | Dospelí            |                   |                    |                  |                  |
|---------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------|------------------|
|                                 | Genvoya                                 |                                 |                                 |                              |                  | Genvoya            |                   |                    |                  |                  |
|                                 | EVG <sup>a</sup>                        | COBI <sup>a</sup>               | FTC <sup>a</sup>                | TAF <sup>a</sup>             | TFV <sup>a</sup> | EVG <sup>e</sup>   | COBI <sup>e</sup> | FTC <sup>e</sup>   | TAF <sup>f</sup> | TFV <sup>f</sup> |
| AUC <sub>tau</sub><br>(ng•h/ml) | 33 813,9<br>(57,8) <sup>b</sup>         | 15 890,7<br>(51,7) <sup>c</sup> | 20 629,2<br>(18,9) <sup>b</sup> | 332,9 <sup>d</sup><br>(44,8) | 440,2<br>(20,9)  | 22 797,0<br>(34,7) | 9 459,1<br>(33,9) | 11 714,1<br>(16,6) | 206,4<br>(71,8)  | 292,6<br>(27,4)  |
| C <sub>max</sub><br>(ng/ml)     | 3 055,2<br>(38,7)                       | 2 079,4<br>(46,7)               | 3 397,4<br>(27,0)               | 313,3<br>(61,2)              | 26,1<br>(20,8)   | 2 113,1<br>(33,7)  | 1 450,3<br>(28,4) | 2 056,3<br>(20,2)  | 162,2<br>(51,1)  | 15,2<br>(26,1)   |
| C <sub>tau</sub><br>(ng/ml)     | 370,0<br>(118,5)                        | 96,0<br>(168,7)                 | 114,9<br>(24,1)                 | neaplikovateľné              | 15,1<br>(24,9)   | 287,3<br>(61,7)    | 20,6<br>(85,2)    | 95,2<br>(46,7)     | neaplikovateľné  | 10,6<br>(28,5)   |

EVG = elvitegravir; COBI = kobicistát; FTC = emtricitabín; TAF = tenofovir-alafenamidfumarát; TFV = tenofovir

Uvedené údaje predstavujú priemerné hodnoty (%CV).

- a n = 23 detí;  
b n = 22 detí  
c n = 20 detí  
d AUC<sub>last</sub>  
e n = 19 dospelých  
f n = 539 (TAF) alebo 841 (TFV) dospelých.

Priemerné expozície elvitegraviru, kobicistátu, emtricitabínu, tenofoviru a tenofovir-alafenamidu dosahované u detí vo veku  $\geq 2$  roky ( $\geq 14$  až  $< 25$  kg; n = 27), ktoré dostávali Genvoyu 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg v štúdiu GS-US-292-0106, boli vo všeobecnosti vyššie (menej ako 2-násobok) ako priemerné expozície dosiahnuté u dospelých užívajúcich dávku Genvoye 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (tabuľka 7).

**Tabuľka 7: Farmakokinetické vlastnosti elvitegraviru, kobicistátu, emtricitabínu, tenofoviru a tenofovir-alafenamidu u detí (vo veku  $\geq 2$  roky,  $\geq 14$  až  $< 25$  kg) a dospelých s virologickou supresiou**

|                                 | Deti vo veku $\geq 2$ roky, $\geq 14$ až $< 25$ kg |                                 |                    |                              |                  | Dospelí            |                   |                    |                  |                  |
|---------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------|------------------------------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------|------------------|
|                                 | Genvoya                                            |                                 |                    |                              |                  | Genvoya            |                   |                    |                  |                  |
|                                 | EVG <sup>a</sup>                                   | COBI <sup>a</sup>               | FTC <sup>a</sup>   | TAF <sup>a</sup>             | TFV <sup>a</sup> | EVG <sup>g</sup>   | COBI <sup>g</sup> | FTC <sup>g</sup>   | TAF <sup>h</sup> | TFV <sup>h</sup> |
| AUC <sub>tau</sub><br>(ng•h/ml) | 33 245,6<br>(46,6) <sup>b</sup>                    | 14 485,2<br>(49,5) <sup>d</sup> | 19 468,1<br>(28,9) | 327,8 <sup>f</sup><br>(59,5) | 334,9<br>(22,9)  | 22 797,0<br>(34,7) | 9 459,1<br>(33,9) | 11 714,1<br>(16,6) | 206,4<br>(71,8)  | 292,6<br>(27,4)  |
| C <sub>max</sub><br>(ng/ml)     | 3 297,2<br>(52,2)                                  | 1 525,5<br>(51,7)               | 3 007,4<br>(37,8)  | 286,6<br>(72,2)              | 19,6<br>(24,1)   | 2 113,1<br>(33,7)  | 1 450,3<br>(28,4) | 2 056,3<br>(20,2)  | 162,2<br>(51,1)  | 15,2<br>(26,1)   |
| C <sub>tau</sub><br>(ng/ml)     | 277,5<br>(80,5) <sup>c</sup>                       | 23,0<br>(100,2) <sup>e</sup>    | 82,5<br>(32,1)     | N/A                          | 11,4<br>(23,2)   | 287,3<br>(61,7)    | 20,6<br>(85,2)    | 95,2<br>(46,7)     | N/A              | 10,6<br>(28,5)   |

EVG = elvitegravir; COBI = kobicistát; FTC = emtricitabín; TAF = tenofovir-alafenamidfumarát; TFV = tenofovir

N/A = neaplikovateľné

Uvedené údaje predstavujú priemerné hodnoty (%CV).

- a n = 27 detí.  
b n = 24 detí.  
c n = 22 detí.  
d n = 21 detí.  
e n = 18 detí.  
f AUC<sub>last</sub>.  
g n = 19 dospelých.  
h n = 539 (TAF) alebo 841 (TFV) dospelých.

#### Porucha funkcie obličiek

Medzi zdravými osobami a pacientmi s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl  $\geq 15$  ml/min a  $< 30$  ml/min) v štúdiách elvitegraviru zosilneného kobicistátom v 1. fáze, respektíve tenofovir-alafenamidu, sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach elvitegraviru, kobicistátu, tenofovir-alafenamidu ani tenofoviru. V samostatnej štúdiu samotného emtricitabínu v 1. fáze bola priemerná systémová expozícia emtricitabínu vyššia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl  $< 30$  ml/min) (33,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) než u jedincov s normálnou funkciou obličiek (11,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). Bezpečnosť Genvoye nebola stanovená u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný CrCl  $\geq 15$  ml/min a  $< 30$  ml/min).

Expozícia emtricitabínu a tenofoviru u 12 pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný CrCl  $< 15$  ml/min) na dlhodobej hemodialýze, ktorí dostávali Genvoyu v štúdiu GS-US-292-1825, bola významne vyššia než u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze neboli pozorované žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike elvitegraviru, kobicistátu alebo tenofovir-alafenamidu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek na dlhodobej hemodialýze, ktorí dostávali Genvoyu (pozri časť 4.8).

Neexistujú žiadne farmakokinetické údaje o elvitegravire, kobicistáte, emtricitabíne alebo tenofovir-alafenamide u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (odhadovaný CrCl  $< 15$  ml/min), ktorí nie sú na dlhodobej hemodialýze. Bezpečnosť elvitegraviru, kobicistátu, emtricitabínu alebo tenofovir-alafenamidu nebola u týchto pacientov stanovená.

### Porucha funkcie pečene

Elvitegravir aj kobicistát sa primárne metabolizujú a vylučujú pečeňou. U pacientov neinfikovaných HIV-1 so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh triedy B) bola vykonaná štúdia farmakokinetických vlastností elvitegraviru zosilneného kobicistátom. Medzi pacientmi so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a osobami s normálnou funkciou pečene sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach elvitegraviru ani kobicistátu. Účinok závažnej poruchy funkcie pečene (Child-Pugh triedy C) na farmakokinetiku elvitegraviru alebo kobicistátu nebol skúmaný.

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu sa neštudovali u pacientov s poruchou funkcie pečene, emtricitabín sa však významne nemetabolizuje pečevými enzýmami, a preto má byť vplyv poruchy funkcie pečene obmedzený.

Klinicky významné zmeny vo farmakokinetike tenofovir-alafenamidu alebo jeho metabolitu tenofoviru sa nepozorovali u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sú celkové plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu a tenofoviru nižšie ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. Po korekcii väzby na proteíny sú plazmatické koncentrácie neviazaného (voľného) tenofovir-alafenamidu pri ťažkej poruche funkcie pečene podobné ako pri normálnej funkcii pečene.

### Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

Farmakokinetické vlastnosti emtricitabínu a tenofovir-alafenamidu neboli dostatočne vyhodnotené u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo C. Obmedzené údaje z populačnej farmakokinetickej analýzy (n = 24) naznačujú, že infekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C nemá žiadny klinicky významný účinok na expozíciu zosilneného elvitegraviru.

### Gravidita a obdobie po pôrode

Výsledky hlásené z prospektívnej štúdie (IMPAACT P1026s) preukázali, že liečba režimami obsahujúcimi kobicistát a elvitegravir počas gravidity vedie k nižším expozíciám elvitegraviru a kobicistátu (tabuľka 8).

**Tabuľka 8: Zmeny farmakokinetických parametrov zo štúdie IMPAACT P1026s týkajúcej sa elvitegraviru a kobicistátu u žien, ktoré dostávali režimy obsahujúce kobicistát a elvitegravir počas druhého a tretieho trimestra gravidity v porovnaní so spárovanými popôrodnými údajmi**

| Porovnanie so spárovanými údajmi po pôrode, n | Priemerná percentuálna zmena farmakokinetických parametrov elvitegraviru <sup>a</sup> |                     |                     | Priemerná percentuálna zmena farmakokinetických parametrov kobicistátu <sup>a</sup> |                     |                     |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
|                                               | AUC <sub>24</sub>                                                                     | C <sub>max</sub>    | C <sub>24</sub>     | AUC <sub>24</sub>                                                                   | C <sub>max</sub>    | C <sub>24</sub>     |
| <b>2T/PP, n = 14</b>                          | ↓ 24 % <sup>b</sup>                                                                   | ↓ 8 %               | ↓ 81 % <sup>b</sup> | ↓ 44 % <sup>b</sup>                                                                 | ↓ 28 % <sup>b</sup> | ↓ 60 % <sup>b</sup> |
| <b>3T/PP, n = 24</b>                          | ↓ 44 % <sup>b</sup>                                                                   | ↓ 28 % <sup>b</sup> | ↓ 89 % <sup>b</sup> | ↓ 59 % <sup>b</sup>                                                                 | ↓ 38 % <sup>b</sup> | ↓ 76 % <sup>b</sup> |

2T = druhý trimester; 3T = tretí trimester; PP = po pôrode

a spárované porovnania

b P < 0,10 v porovnaní so stavom po pôrode

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Elvitegravir bol negatívny v *in vitro* bakteriálnom teste mutagenity (Amesov test) a negatívny v *in vivo* analýze potkaních mikrojadier pri dávkach do 2 000 mg/kg. V *in vitro* teste chromozómových aberácií bol elvitegravir s metabolickou aktiváciou negatívny, bez aktivácie sa však nepozorovala jednoznačná odpoveď.

V klasických analýzach genotoxicity nebol kobicistát mutagénny ani klastogénny. *Ex vivo* štúdie vykonané na králikoch a *in vivo* štúdie vykonané na psoch naznačujú, že kobicistát má nízky potenciál na predĺženie intervalu QT a môže mierne predlžovať interval PR a znižovať funkciu ľavej srdcovej komory pri koncentráciách najmenej 11-násobne vyšších, než je expozícia u ľudí pri odporúčanej

dávke 150 mg denne. V klinickej štúdii s ľuďmi vykonanej u 35 zdravých jedincov nenaznačovali echokardiogramy vykonané na začiatku liečby a po podávaní 150 mg kobicistátu jedenkrát denne počas najmenej 15 dní žiadnu klinicky významnú zmenu funkcie ľavej srdcovej komory.

Štúdie reprodukčnej toxicity s kobicistátom vykonané na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne účinky na párenie, fertilitu, graviditu ani fetálne parametre. U potkanov sa však pozoroval zvýšený výskyt postimplantačných strát a znížená telesná hmotnosť plodov, súvisiace s významnými zníženiami telesnej hmotnosti matiek pri dávke 125 mg/kg/deň.

Predklinické údaje pre emtricitabín získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej a vývojovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Elvitegravir, kobicistát aj emtricitabín vykazovali nízky karcinogénny potenciál u myší a potkanov.

Predklinické štúdie tenofovir-alafenamidu u potkanov a psov odhalili, že primárnymi cieľovými orgánmi postihovanými toxicitou sú kosti a obličky. Toxicita voči kostiam sa pozorovala ako znížená hustota kostných minerálov u potkanov a psov pri expozíciách tenofovirusu najmenej štyrikrát vyšších než tie, ktoré sa očakávajú po podaní Genvoye. Minimálna infiltrácia histiocytov bola prítomná v očiach psov pri expozíciách tenofovir-alafenamidu a tenofovirusu približne 4- a 17-krát vyšších, v uvedenom poradí, ako tie, ktoré sa očakávajú po podaní Genvoye.

V klasických analýzach genotoxicity nebol tenofovir-alafenamid mutagénny ani klastogénny.

Keďže u potkanov a myší dochádza k nižšej expozícii tenofovirusu po podaní tenofovir-alafenamidu než po podaní tenofovir-dizoproxilom, peri-postnatálna štúdia u potkanov a štúdie karcinogenity sa vykonali iba s tenofovir-dizoproxilom. Na základe obvyklých štúdií karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej a vývojovej toxicity sa neodhalilo žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a králikoch nepreukázali žiadne účinky na párenie, fertilitu, graviditu ani fetálne parametre. V štúdii peri-postnatálnej toxicity však tenofovir-dizoproxil v dávkach toxických pre matku redukoval index životaschopnosti a telesnej hmotnosti mláďat.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

laktóza (ako monohydrát)  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
sodná soľ kroskarmelózy  
hydroxypropylcelulóza (E463)  
oxid kremičitý (E551)  
laurylsíran sodný  
stearát horečnatý

#### Filmový obal

polyvinylalkohol (E1203)  
oxid titaničitý (E171)  
polyetylén glykol (E1521)  
mastenec (E553B)  
žltý oxid železitý (E172)  
hlinitý lak indigokarmínu (E132) (len Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tablety)  
čierny oxid železitý (E172) (len Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tablety)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým závitom, detským bezpečnostným viečkom a vložkou z indukčne aktivovanej hliníkovej fólie s obsahom 30 filmom obalených tabliet. Každá fľaša obsahuje silikagélové vysúšadlo a polyesterovú vatú.

K dispozícii sú nasledovné veľkosti balenia: škatule s 1 fľašou po 30 filmom obalených tabliet a škatule s 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19. november 2015  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. septembra 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)  
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).



### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**OZNAČENIE FLAŠE A ŠKATULE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obalené tablety  
elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-alafenamid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg elvitegraviru, 150 mg kobicistátu, 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 10 mg tenofovir-alafenamidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu, ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet

30 tabliet

90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

90 (3 fľaše po 30) tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/15/1061/001 30 filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1061/002 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg [len na vonkajšom obale]

## 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom. [Len na vonkajšom obale]

## 18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}  
SN {číslo}  
NN {číslo}  
[Len na vonkajšom obale]

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**OZNAČENIE FLAŠE A ŠKATULE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmom obalené tablety  
elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-alafenamid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 90 mg elvitegraviru, 90 mg kobicistátu, 120 mg emtricitabínu a tenofovir-alafenamidfumarát zodpovedajúci 6 mg tenofovir-alafenamidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu, ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet

30 tabliet

90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

90 (3 fľaše po 30) tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. **Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.**

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/15/1061/003 30 filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1061/004 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg [len na vonkajšom obale]

## 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom. [Len na vonkajšom obale]

## 18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}  
SN {číslo}  
NN {číslo}  
[Len na vonkajšom obale]

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obalené tablety**  
**Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmom obalené tablety**  
elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-alafenamid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Genvoya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Genvoyu
3. Ako užívať Genvoyu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Genvoyu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**Ak je Genvoya predpísaná vášmu dieťaťu, upozorňujeme, že všetky informácie v tejto písomnej informácii sú určené vášmu dieťaťu (v tomto prípade čítajte „vaše dieťa“ namiesto „vy“).**

### 1. Čo je Genvoya a na čo sa používa

Genvoya obsahuje štyri liečivá:

- **elvitegravir**, antiretrovírusový liek známy ako inhibítor integrázy
- **kobicistát**, posilňovač (zlepšovač) účinkov elvitegraviru
- **emtricitabín**, antiretrovírusový liek známy ako nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI),
- **tenofovir-alafenamid**, antiretrovírusový liek známy ako nukleotidový inhibítor reverznej transkriptázy (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI).

Genvoya je jedna tableta na **liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie 1 (HIV-1)** u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 2 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 14 kg.

Genvoya znižuje množstvo HIV vo vašom tele. To zlepši váš imunitný systém a zníži riziko vzniku ochorení spojených s infekciou HIV.

### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Genvoyu

**Neužívajte Genvoyu**

- Ak ste **alergický na elvitegravir, kobicistát, emtricitabín, tenofovir-alafenamid** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 tejto písomnej informácie).
- Ak užívate **jeden z týchto liekov**:
  - **alfuzosín** (používa sa na liečbu zväčšenej prostaty)
  - **amiodarón, chinidín** (používajú sa na úpravu nepravidelného srdcového rytmu)
  - **dabigatran** (používa sa na prevenciu a liečbu krvných zrazenín)



- **karbamazepín, fenobarbitál, fenytoín** (používajú sa na prevenciu záchvatov)
- **rifampicín** (používa sa na prevenciu a liečbu tuberkulózy a iných infekcií)
- **dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín** (používajú sa na liečbu migrény)
- **cisaprid** (používa sa na zmiernenie určitých žalúdočných problémov)
- **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*, rastlinný prípravok, ktorý sa používa na liečbu depresie a úzkosti) alebo lieky, ktoré ho obsahujú
- **lomitapid, lovastatín, simvastatín** (používajú sa na zníženie hladiny cholesterolu v krvi)
- **lurasidón, pimoqid** (používajú sa na liečbu nezvyčajných myšlienok alebo pocitov)
- **sildenafil** (pri používaní na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie – pľúcneho ochorenia, ktoré sťažuje dýchanie)
- perorálne (ústami) podávaný **midazolam, triazolam** (používajú sa na podporu spánku a/alebo zmiernenie úzkosti)

→ Ak sa vás týka ktorákoľvek z týchto podmienok, **neužívajte Genvoyu a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

### Upozornenia a opatrenia

Počas užívania Genvoye musíte zostať pod dohľadom vášho lekára.

Tento liek nelieči infekciu HIV. Počas užívania Genvoye sa u vás môžu naďalej rozvinúť infekcie alebo iné choroby spojené s infekciou HIV.

**Predtým, ako začnete užívať Genvoyu, obráťte sa na svojho lekára:**

- **Ak máte problémy s pečeňou alebo ochorenie pečene vrátane hepatitídy v anamnéze.**  
U pacientov s ochorením pečene vrátane chronickej hepatitídy B alebo C, ktorí sa liečia antiretrovirotikami, je vyššie riziko závažných a potenciálne smrteľných komplikácií pečene. Ak máte infekciu hepatitídy B, lekár starostlivo zváži pre vás najlepší liečebný režim.

**Ak máte infekciu hepatitídy B,** môžu sa problémy s pečeňou zhoršiť, ak prestanete užívať Genvoyu. Je dôležité, aby ste neprestali užívať Genvoyu bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom: pozri časť 3, *Neprestávajte užívať Genvoyu.*

- **Ak ste mali ochorenie obličiek alebo ak vyšetrenia preukázali problémy s vašimi obličkami.** Pri začatí liečby Genvoyou a počas nej vám lekár môže nariadiť krvné testy na sledovanie funkcie vašich obličiek.

### Počas užívania Genvoye

Po začatí užívania Genvoye sledujte:

- **prejavy zápalu alebo infekcie**
- **bolesť a stuhnutosť kĺbov alebo problémy s kosťami**

→ Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.** Ďalšie informácie si pozrite v časti 4 „*Možné vedľajšie účinky*“.

Existuje možnosť, že sa u vás pri dlhodobom užívaní Genvoye vyskytnú problémy s obličkami (pozri časť *Upozornenia a opatrenia*).

### Deti a dospievajúci

**Nepodávajte tento liek deťom** mladším ako 2 roky, alebo s telesnou hmotnosťou nižšou než 14 kg bez ohľadu na vek. Použitie Genvoye u detí mladších ako 2 roky, alebo s telesnou hmotnosťou nižšou než 14 kg sa doteraz neštudovalo.

## Iné lieky a Genvoya

**Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.** Genvoya môže vzájomne pôsobiť s inými liekmi. V dôsledku toho môžu byť ovplyvnené množstvá Genvoye alebo iných liekov vo vašej krvi. To môže zastaviť správny účinok vašich liekov alebo zhoršiť niektoré vedľajšie účinky. V niektorých prípadoch môže váš lekár upraviť dávku alebo skontrolovať hladiny lieku vo vašej krvi.

### Lieky, ktoré sa nesmú nikdy užívať spolu s Genvoyou:

- **alfuzosín** (používa sa na liečbu zväčšenej prostaty)
- **amiodarón, chinidín** (používajú sa na úpravu nepravidelného srdcového rytmu)
- **karbamazepín, fenobarbitál, fenytoín** (používajú sa na prevenciu záchvatov)
- **dabigatran** (používa sa na prevenciu a liečbu krvných zrazenín)
- **rifampicín** (používa sa na prevenciu a liečbu tuberkulózy a iných infekcií)
- **dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín** (používajú sa na liečbu migrény)
- **cisaprid** (používa sa na zmiernenie určitých žalúdočných problémov)
- **Pubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*, rastlinný prípravok ktorý sa používa na liečbu depresie a úzkosti) alebo lieky, ktoré ho obsahujú
- **lomitapid, lovastatín, simvastatín** (používajú sa na zníženie hladiny cholesterolu v krvi)
- **lurasidón, pimozid** (používa sa na liečbu nezvyčajných myšlienok alebo pocitov)
- **sildenafil** (pri používaní na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie – pľúcneho ochorenia, ktoré sťažuje dýchanie)
- perorálne (ústami) podávaný **midazolam, triazolam** (používajú sa na podporu spánku a/alebo zmiernenie úzkosti)

→ Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, **neužívajte Genvoyu a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

### Lieky používané na liečbu infekcie vírusom hepatitídy B:

Neužívajte Genvoyu s liekmi, ktoré obsahujú:

- **tenofovir-alafenamid**
- **tenofovir-dizoproxil**
- **lamivudín**
- **adefovir-dipivoxil**

→ Ak užívate niektorý z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi.**

### Iné typy liekov:

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- **antimykotiká** používané na liečbu plesňových infekcií, ako sú:
  - ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol a flukonazol
- **antibiotiká** používané na liečbu bakteriálnych infekcií vrátane tuberkulózy obsahujúce:
  - rifabutín, klaritromycín a telitromycín
- **antidepresíva** používané na liečbu depresie:
  - lieky obsahujúce trazodon alebo escitalopram
- **sedatíva a hypnotiká** používané na liečbu úzkosti:
  - buspirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem a lorazepam
- **imunosupresíva** používané na potlačenie imunitnej odpovede vášho tela po transplantácii, ako sú:
  - cyklosporín, sirolimus a takrolimus
- **kortikosteroidy** vrátane:
  - betametazónu, budezonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu.Tieto lieky sa používajú na liečbu alergií, astmy, zápalových ochorení čreva, zápalových ochorení kože, očí, kĺbov a svalov a iných zápalových stavov. Tieto lieky sa zvyčajne užívajú ústami, inhaláciou, injekčne alebo sa aplikujú na kožu alebo do oka. Ak nie je iná možnosť,

tieto lieky sa majú použiť len po posúdení lekárom a lekár vás musí pozorne sledovať z hľadiska vedľajších účinkov kortikosteroidov.

- **lieky používané na liečbu cukrovky:**
    - metformín
  - **antikoncepcné tabletky** používané na zabránenie otehotneniu
  - **lieky na erektilnú dysfunkciu** používané na liečbu impotencie, ako sú:
    - sildenafil, tadalafil a vardenafil
  - **lieky na srdce**, ako sú:
    - digoxín, dizopyramid, flekainid, lidokaín (podávaný injekčne), mexiletín, propafenón, metoprolol, timolol, amlodipín, diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín a verapamil
  - **lieky používané na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie:**
    - bosentan a tadalafil
  - **antikoagulantia** používané na prevenciu a liečbu krvných zrazenín, ako sú:
    - apixaban, edoxaban, rivaroxaban a warfarín
  - **bronchodilatátory** používané na liečbu astmy a iných pľúcnych problémov:
    - salmeterol
  - **lieky na zníženie hladiny cholesterolu**, ako sú:
    - atorvastatín a pitavastatín
  - **lieky používané na liečbu dny:**
    - kolchicín
  - **antiagreganciá** používané na zníženie rizika tvorby krvných zrazenín, ako napríklad:
    - klopidoogrel
  - **lieky alebo ústne podávané doplnky obsahujúce minerály (ako napríklad horčík, hliník, vápnik, železo, zinok)**, ako napríklad:
    - minerálne doplnky, vitamíny (vrátane multivitamínov), antacidá a laxatíva
- **Ak užívate lieky, ústne podávané doplnky, antacidá alebo laxatíva obsahujúce minerály (ako napríklad horčík, hliník, vápnik, železo, zinok)**, užite ich najmenej 4 hodiny pred alebo najmenej 4 hodiny po užití Genvoye.

→ **Ak užívate tieto alebo akékoľvek iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi.** Neukončíte liečbu bez konzultácie so svojím lekárom.

### Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- **Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná, myslíte si, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť.** Tehotné ženy nemajú Genvoyu užívať. Množstvo tohto lieku vo vašej krvi sa môže počas tehotenstva znížiť, v dôsledku čoho môže prestať správne účinkovať.
- Počas užívania Genvoye **používajte účinnú antikoncepciu.**
- **Počas liečby Genvoyou nedojčíte**, pretože niektoré liečivá v tomto lieku prechádzajú do materského mlieka. Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa. Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojím lekárom.**

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Genvoya môže spôsobiť závraty. Ak máte pri užívaní Genvoye pocit závratu, neved'te vozidlá ani nejazdite na bicykli a nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

### Genvoya obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate **zanedbateľné množstvo sodíka.**

### Genvoya obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že máte neznášanlivosť niektorých cukrov, kontaktujte svojho lekára predtým, ako začnete užívať tento liek.

→ Ak sa vás týkajú ktorékoľvek z týchto podmienok, **povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať Genvoyu.**

### 3. Ako užívať Genvoyu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dostupné sú dve sily tabliet Genvoye. Lekár vám predpíše vhodnú tabletu pre váš vek a hmotnosť.

#### Odporúčaná dávka je:

**Dospelí, dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou najmenej 25 kg:** každý deň jedna tableta s jedlom (jedna 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tableta)

**Deti vo veku 2 roky a staršie s telesnou hmotnosťou aspoň 14 kg, ale menej ako 25 kg:** každý deň jedna tableta s jedlom (jedna 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tableta)

Vzhľadom na horkú chuť sa odporúča tabletu nehrýzť ani nedrviť.

Ak máte problém prehltnúť tabletu celú, môžete ju rozdeliť na polovicu. Obidve polovice tablety užite za sebou, aby ste užili celú dávku. Rozdelenú tabletu neodkladajte.

Deliaca ryha na 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tablete iba pomáha rozlomiť tabletu, ak má vaše dieťa problémy prehltnúť ju celú.

**Užite vždy dávku, ktorú odporučil lekár.** To zaisťuje, že váš liek je úplne účinný a že sa obmedzí riziko vývoja rezistencie voči liečbe. Nemeňte dávku, pokiaľ vám to nepovedal váš lekár.

Genvoyu **neužívajte súčasne s antacidami ani multivitamínovými výživovými doplnkami.** Ak užívate lieky, ústne podávané doplnky, antacidá alebo laxatíva obsahujúce minerály (ako napríklad horčík, hliník, vápnik, železo, zinok), užite ich najmenej 4 hodiny pred alebo najmenej 4 hodiny po užití Genvoye.

**Ak ste na dialýze,** užite svoju dennú dávku Genvoye po dokončení dialýzy.

#### Ak užijete viac Genvoye, ako máte

Ak ste náhodne užili viac ako odporúčanú dávku Genvoye, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu možných vedľajších účinkov tohto lieku (pozri časť 4 „*Možné vedľajšie účinky*“).

Okamžite sa spojte so svojím lekárom alebo s najbližším oddelením pohotovosti, aby vám poradili. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli jednoduchšie popísať, čo ste užili.

#### Ak zabudnete užiť Genvoyu

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku Genvoye.

Ak vynecháte dávku:

- **Ak si na to spomeniete do 18 hodín** od zvyčajného času užívania Genvoye, musíte užiť tabletu čo najskôr ako je to možné. Vždy užívajte tabletu s jedlom. Potom užite vašu nasledujúcu dávku ako obvykle.
- **Ak si na to spomeniete až po uplynutí 18 hodín alebo neskôr** od času, kedy zvyčajne užívate Genvoyu, neužite vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku s jedlom vo vašom obvyklom čase.

**Ak ste vracali menej ako 1 hodinu po užití Genvoye**, užite ďalšiu tabletu s jedlom.

### **Neprestávajúce užívať Genvoyu**

**Neprestávajúce užívať Genvoyu bez konzultácie so svojim lekárom.** Zastavenie užívania Genvoye môže závažne ovplyvniť vašu odpoveď na budúcu liečbu. Ak z akéhokoľvek dôvodu prestanete užívať Genvoyu, poraďte sa so svojim lekárom skôr, než znovu začnete užívať tablety Genvoye.

**Ak sa vaše zásoby Genvoye začnú míňať**, požiadajte o ďalšie vášho lekára alebo lekárnika. Je to veľmi dôležité, pretože množstvo vírusu sa môže začať zvyšovať, ak prestanete užívať liek aj iba na krátky čas. Ochorenie sa môže potom ťažšie liečiť.

**Ak máte infekciu HIV aj hepatitídu B**, je obzvlášť dôležité neukončiť liečbu Genvoyou bez toho, aby ste o tom najprv povedali svojmu lekárovi. Krvné testy môžete požadovať niekoľko mesiacov po ukončení liečby. U niektorých pacientov s pokročilým ochorením pečene alebo cirhózou pečene sa neodporúča ukončiť liečbu, pretože to môže viesť k zhoršeniu hepatitídy, čo môže ohrozovať ich život.

→ **Okamžite povedzte svojmu lekárovi** o nových alebo nezvyčajných príznakoch potom, ako ukončíte liečbu, najmä príznaky, ktoré spájate s infekciou hepatitídy B.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### **Možné závažné vedľajšie účinky: okamžite ich povedzte lekárovi**

- **Akékoľvek prejavy zápalu alebo infekcie.** U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS) a oportúnnymi infekciami (infekcie, ktoré sa vyskytujú u ľudí so slabým imunitným systémom) v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby infekcie HIV môžu vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, čo mu umožňuje bojovať proti infekciám, ktoré mohli byť dovtedy prítomné bez zjavných príznakov.
- Po začatí užívania liekov na infekciu HIV sa môžu vyskytnúť aj **autoimunitné poruchy**, ku ktorým dôjde, ak imunitný systém napáda zdravé tkanivá tela. Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Sledujte akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako sú:
  - slabosť svalov
  - slabosť začínajúcu v rukách a chodidlách a prechádzajúcu nahor smerom k trupu tela
  - palpitácie (búšenie srdca), tras alebo hyperaktivitu.

→ **Ak spozorujete vedľajšie účinky uvedené vyššie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

### **Veľmi časté vedľajšie účinky**

(môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- pocit na vracanie (nevoľnosť)

### **Časté vedľajšie účinky**

(môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- neobvyklé sny
- bolesť hlavy
- závrat
- hnačka
- vracanie
- bolesť brucha
- vetry (plynatosť)
- vyrážka
- únava (vyčerpanosť)

### **Menej časté vedľajšie účinky**

(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- nízky počet červených krviniek (anémia)
- samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu (u pacientov, ktorí už mali depresiu alebo duševné zdravotné problémy), depresia
- problémy s trávením, vedúce k ťažkostiam po jedle (dyspepsia)
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla (angioedém)
- svrbenie (pruritus)
- žihľavka (urtikária)

→ Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, povedzte to svojmu lekárovi.

### **Iné účinky, ktoré možno pozorovať počas liečby HIV**

Frekvencia nasledovných vedľajších účinkov nie je známa (frekvenciu nemožno stanoviť z dostupných údajov).

- **Problémy s kosťami.** U niektorých pacientov užívajúcich kombinované protívírusové lieky, ako je Genvoya, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané *osteonekróza* (odumieranie kostného tkaniva spôsobené prerušením prívodu krvi do kosti). Dlhodobé užívanie tohto typu lieku, užívanie kortikosteroidov, pitie alkoholu, veľmi slabý imunitný systém a nadváha môžu byť niektoré z mnohých rizikových faktorov rozvoja tohto ochorenia. Prejavy osteonekrózy sú:
  - stuhnutosť kĺbov
  - bolesť kĺbov (najmä bedier, kolien a ramien)
  - problémy s pohybom

→ Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Genvoyu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po {EXP}. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Genvoyu obsahuje

**Liečivá sú** elvitegravir, kobicistát, emtricitabín a tenofovir-alafofenamid.

- Každá filmom obalená tableta Genvoye 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg obsahuje 150 mg elvitegraviru, 150 mg kobicistátu, 200 mg emtricitabínu a tenofovir-alafofenamidfumarát zodpovedajúci 10 mg tenofovir-alafofenamidu.
- Každá filmom obalená tableta Genvoye 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg obsahuje 90 mg elvitegraviru, 90 mg kobicistátu, 120 mg emtricitabínu a tenofovir-alafofenamidfumarát zodpovedajúci 6 mg tenofovir-alafofenamidu.

### Ďalšie zložky sú

*Jadro tablety:*

laktóza (ako monohydrát), mikrokryštalická celulóza (E460), sodná soľ kroskarmelózy, hydroxypropylcelulóza (E463), oxid kremičitý (E551), laurylsíran sodný, stearát horečnatý.

*Filmový obal:*

polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), polyetylén glykol (E1521), mastenec (E553B), žltý oxid železitý (E172), hlinitý lak indigokarmínu (E132 – len 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tableta), čierny oxid železitý (E172 – len 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tableta).

### Ako vyzerá Genvoyu a obsah balenia

Genvoyu 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmom obalené tablety sú zelené tablety kapsulovitého tvaru, na jednej strane s vtlačeným slovom „GSI“ a na druhej strane s číslom „510“.

Genvoyu 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmom obalené tablety sú zelené tablety kapsulovitého tvaru, s vtlačeným „GSI“ na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane.

Genvoyu sa dodáva vo fľašiach s 30 tabletami (so silikagélovým vysúšadlom, ktoré treba uchovávať vo fľaši na ochranu tabliet). Silikagélové vysúšadlo je v samostatnom vrecku alebo nádobke a nesmie sa užiť.

K dispozícii sú nasledovné veľkosti balenia: škatule s obsahom 1 fľaše s 30 filmom obalenými tabletami a škatule s obsahom 90 (3 fľaše po 30) filmom obalenými tabletami. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

**Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**Hrvatska**

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

**România**

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



**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

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

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>