

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena tableta vsebuje 150 mg elvitegravirja, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in tenofoviralfenamidijev fumarat v količini, ki ustreza 10 mg tenofoviralfenamida.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 58 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

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

Ena tableta vsebuje 90 mg elvitegravirja, 90 mg kobicistata, 120 mg emtricitabina in tenofoviralfenamidijev fumarat v količini, ki ustreza 6 mg tenofoviralfenamida.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 35 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

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

Zelena filmsko obložena tableta v obliki kapsule, z dimenzijami 19 mm x 8,5 mm, z vtisnjenim znakom "GSP" na eni strani tablete in "510" na drugi strani tablete.

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

Zelena filmsko obložena tableta v obliki kapsule, z dimenzijami 16 mm x 7 mm, z vtisnjenim znakom "GSP" na eni strani tablete in z zarezo na drugi strani tablete.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Genvoya je indicirano za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1) brez kakršnih koli znanih mutacij, povezanih z rezistenco proti skupini zaviralcev integraze, emtricitabinu ali tenofovirju pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 2 leti in več, s telesno maso vsaj 14 kg.

Glejte poglavji 4.2 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo mora začeti zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Odmerjanje

Odrasli in pediatrični bolniki s telesno maso vsaj 25 kg

Jemlje se ena 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tableta enkrat dnevno s hrano.

Pediatrični bolniki, stari 2 leti in več, s telesno maso vsaj 14 kg do manj kot 25 kg

Jemlje se ena 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tableta enkrat dnevno s hrano.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Genvoya v roku 18 ur od časa, ko ga običajno vzame, naj vzame zdravilo Genvoya s hrano takoj, ko je mogoče, nato pa nadaljuje z običajnim režimom odmerjanja. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Genvoya za več kot 18 ur, naj ne nadomesti izpuščenega odmerka in preprosto nadaljuje z jemanjem po običajnem režimu odmerjanja.

Če bolnik v roku 1 ure od jemanja zdravila Genvoya bruha, naj vzame drugo tableto.

Posebne populacije

Starejši

Odmerka zdravila Genvoya pri starejših bolnikih ni treba prilagoditi (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Ledvična okvara

Odmerka zdravila Genvoya pri odraslih ali mladostnikih (starih vsaj 12 let in s telesno maso vsaj 35 kg) z ocenjenim očistkom kreatinina ($\text{CrCl- creatinine clearance}$) ≥ 30 ml/min ni treba prilagoditi. Zdravljenje z zdravilom Genvoya je treba prekiniti pri bolnikih z ocenjenim CrCl, ki med zdravljenjem pade pod 30 ml/min (glejte poglavje 5.2).

Odmerka zdravila Genvoya pri odraslih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni $\text{CrCl} < 15$ ml/min) na kronični hemodializi ni treba prilagoditi; vendar pa se je treba zdravilu Genvoya načeloma izogniti, a se lahko uporablja pri teh bolnikih, če prevlada mnenje, da so možne koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Ob dneh hemodialize je treba zdravilo Genvoya dati po koncu zdravljenja s hemodializo.

Zdravilo Genvoya se je treba izogniti pri bolnikih z ocenjenim $\text{CrCl} \geq 15$ ml/min in < 30 ml/min ali < 15 ml/min, ki niso na kronični hemodializi, saj varnosti zdravila Genvoya pri teh populacijah niso dokazali.

Ni podatkov, na podlagi katerih bi podali priporočila o odmerjanju pri otrocih, mlajših od 12 let, z ledvično okvaro ali pri otrocih, mlajših od 18 let s končno ledvično odpovedjo.

Jetrna okvara

Odmerka zdravila Genvoya ni treba prilagoditi pri bolnikih z blago (stopnje A po Child-Pughu) ali zmerno (stopnje B po Child-Pughu) jetrno okvaro. Zdravila Genvoya niso preučili pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnje C po Child-Pughu); zato se uporaba zdravila Genvoya pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Genvoya pri otrocih, mlajših od 2 let, ali s telesno maso < 14 kg, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Genvoya se jemlje enkrat dnevno, peroralno s hrano (glejte poglavje 5.2). Zaradi grenkega okusa se priporoča, da se filmsko obložene tablete ne žveči ali zdrobi. Za bolnike, ki ne morejo

pogoltniti cele tablete, se lahko tableto prepolovi, vendar morajo bolniki vzeti obe polovici eno za drugo, da takoj prejmejo celoten odmerek.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno dajanje z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih so povišane koncentracije v plazmi povezane z resnimi ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki. Zdravilo Genvoya se zato ne sme dajati sočasno z zdravili, ki med drugim vključujejo naslednje (glejte poglavji 4.4 in 4.5):

- antagonisti adenoreceptorja alfa 1: alfuzosin
- antiaritmiki: amiodaron, kinidin
- derivati ergota: dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin
- učinkovine za gastrointestinalno gibljivost: cisaprid
- zaviralci HMG Co-A reduktaze: lovastatin, simvastatin
- učinkovina za spreminjanje ravni lipidov: lomitapid
- nevroleptiki/antipsihotiki: pimoziid, lurasidon
- zaviralci PDE-5: sildenafil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije
- sedativi/hipnotiki: peroralno uporabljeni midazolam, triazolam

Sočasno dajanje z zdravili, ki so močni induktorji CYP3A zaradi potencialne izgube virološkega odziva in možne rezistence na zdravilo Genvoya. Zdravilo Genvoya se zato ne sme dajati sočasno z zdravili, ki med drugim vključujejo naslednje (glejte poglavji 4.4 in 4.5):

- antikonvulzivi: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami: rifampicin
- zdravila rastlinskega izvora: šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Sočasno dajanje z dabigatran eteksilatom, substratom P-glikoproteina (P-gp) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s hkratno okužbo z virusom HIV in virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusno terapijo, obstaja povečano tveganje za hude in potencialno usodne neželene učinke na delovanje jeter.

Varnost in učinkovitost zdravila Genvoya pri bolnikih s hkratno okužbo s HIV-1 in hepatitisom C (HCV) nista bili dokazani.

Tenofoviralafenamid je aktiven proti virusu hepatitisa B (HBV). Prekinitev zdravljenja z zdravilom Genvoya pri bolnikih s hkratno okužbo s HIV in virusom HBV je lahko povezana s hudimi akutnimi poslabšanji hepatitisa. Bolnike s hkratno okužbo s HIV in HBV, ki prekinejo zdravljenje z zdravilom Genvoya, je potrebno pozorneje opazovati in opravljati potrebne klinične in laboratorijske preiskave še vsaj nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja.

Bolezni jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Genvoya pri bolnikih s pomembnejšimi sočasnimi jetrnimi boleznimi nista bili dokazani.

Bolniki z že obstoječo jetrno disfunkcijo, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, imajo v času kombinirane protiretrovirusne terapije (CART- *combination antiretroviral therapy*) več anomalij jetrne funkcije in jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če pri teh bolnikih pride do znakov poslabšanja jetrne bolezni, je treba razmisliti o začasni ali trajni prekinitvi zdravljenja.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri vključujejo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročeno pljučnico. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Pri ugotovljeni imunski reaktivaciji so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunske hepatitis), vendar pa je poročani čas do njihovega pojava bolj variabilen in se ti dogodki lahko pojavijo več mesecev po uvedbi zdravljenja.

Oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Genvoya ali s katero koli drugo obliko protiretrovirusne terapije, se lahko še naprej razvijajo oportunistične okužbe in drugi zapleti okužbe z virusom HIV. Zato mora biti bolnik pod skrbnim kliničnim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s HIV povezanimi obolenji.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Nefrotoksičnost

Pri zdravilih, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, so iz obdobja trženja poročali o primerih ledvične okvare, vključno z akutno ledvično odpovedjo in proksimalno ledvično tubulopatijo. Morebitnega

tveganja nefrotoksičnosti kot posledice kronične izpostavljenosti nizkim ravnom tenofovirja zaradi odmerjanja tenofoviralafenamida ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.3).

Pred začetkom ali ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Genvoya je priporočljivo pri vseh bolnikih oceniti delovanje ledvic, nato pa ga je treba med zdravljenjem pri vseh bolnikih spremljati, kot je klinično primerno. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi klinično pomembno zmanjšanje delovanja ledvic ali dokazi proksimalne ledvične tubulopatije, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Genvoya.

Bolniki s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi

Zdravilu Genvoya se je treba načeloma izogniti, a se lahko uporablja pri odraslih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min) na kronični hemodializi, če so možne koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavje 4.2). V študiji zdravila Genvoya pri odraslih z okužbo HIV-1 s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min) na kronični hemodializi se je učinkovitost ohranila do konca 48. tedna, vendar je bila izpostavljenost emtricitabinu značilno večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Čeprav niso prepoznali novih vprašanj glede varnosti, so implikacije večje izpostavljenosti emtricitabinu negotove (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Sočasna uporaba drugih zdravil

Nekaterih zdravil se ne sme uporabljati sočasno z zdravilom Genvoya (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Zdravila Genvoya se ne sme uporabljati sočasno z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Genvoya se ne sme dajati sočasno z zdravili, ki vsebujejo tenofoviralafenamid, dizoproksiltenofovirat, lamivudin ali dipivoksiladefovirac, ki se uporabljajo za zdravljenje infekcije s HBV (glejte poglavje 4.5).

Zahteve po kontracepciji

Bolnice v rodni dobi morajo uporabljati bodisi hormonsko kontracepcijo, ki vsebuje vsaj 30 µg etinilestradiola in ki vsebuje drospirenon ali norgestimat kot progesterogen, ali pa morajo uporabljati drugo zanesljivo metodo kontracepcije (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Uporabi zdravila Genvoya s peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo druge progesterogene, se je treba izogniti (glejte poglavje 4.5). Pri sočasni uporabi drospirenona in zdravila Genvoya je pričakovano povišanje koncentracije drospirenona v plazmi in priporočeno je klinično spremljanje zaradi možnosti hiperkaliemije (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Dokazano je bilo, da ima zdravljenje s kobicistatom in elvitegravirjem med drugim in tretjim trimestrom nosečnosti za posledico manjše izpostavljenosti elvitegravirju (glejte poglavje 5.2). Ravni kobicistata se zmanjšajo in morda ne bodo zagotovile zadostne okrepitve. Pomembno zmanjšanje izpostavljenosti elvitegravirju lahko povzroči virološki neuspeh in povečano tveganje za prenos okužbe s HIV z matere na otroka. Zato se zdravljenje z zdravilom Genvoya ne sme uvesti med nosečnostjo; ženske, ki med zdravljenjem z zdravilom Genvoya zanosijo, pa morajo preiti na drug režim (glejte poglavje 4.6).

Pediatrična populacija

Pri bolnikih, starih od 3 do < 12 let, ki so prejeli zdravilo Genvoya 48 tednov v študiji GS-US-292-0106 (glejte poglavji 4.8 in 5.1), so poročali o zmanjšanju MGK ($\geq 4\%$) hrbtnice in celotnega telesa brez glave (TBLH - *total-body-less-head*). Dolgoročni učinki sprememb MGK na rastočo kost, vključno s tveganjem za zlom, so negotovi. Pri odločanju o ustreznem spremljanju med zdravljenjem se priporoča multidisciplinarni pristop.

Pomožne snovi

Zdravilo Genvoya vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila Genvoya se ne sme dajati sočasno z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Zato informacije o medsebojnem delovanju z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (vključno s PI in nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze [NNRTI- *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*]) niso navedene (glejte poglavje 4.4). Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Zdravila Genvoya se ne sme dajati skupaj z zdravili, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, dizoproksiltenofovirat, lamivudin ali dipivoksiladefovir in se uporabljajo za zdravljenje okužbe s HBV.

Elvitegravir

Elvitegravir se pretežno presnavlja s CYP3A, zdravila, ki lahko inducirajo ali zavirajo CYP3A, pa lahko vplivajo na izpostavljenost elvitegravirju. Sočasna uporaba zdravila Genvoya z zdravili, ki inducirajo CYP3A, lahko povzroči zmanjšanje plazemskih koncentracij elvitegravirja in zmanjšan terapevtski učinek zdravila Genvoya (glejte "Kontraindicirana sočasna uporaba" in poglavje 4.3). Elvitegravir lahko morda inducira encim CYP2C9 in/ali inducibilne encime uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT). Kot tak lahko zniža koncentracije substratov teh encimov v plazmi.

Kobicistat

Kobicistat je močan zaviralec encimskega mehanizma CYP3A in tudi substrat CYP3A. Kobicistat je tudi šibak zaviralec CYP2D6 in se v manjšem obsegu presnavlja s CYP2D6. Zdravila, ki zavirajo CYP3A, lahko zmanjšajo očistek kobicistata, kar povzroči zvišanje koncentracij kobicistata v plazmi. Zdravila, pri katerih CYP3A tvori aktivni(e) presnovek(e), lahko povzročijo zmanjšane koncentracije tega (teh) aktivnega(ih) presnovka(ov) v plazmi.

Zdravila, ki so močno odvisna od presnove CYP3A in imajo obsežno presnovo prvega prehoda, so najbolj občutljiva na velika povečanja v izpostavljenosti pri sočasnem dajanju s kobicistatom (glejte "Kontraindicirana sočasna uporaba" in poglavje 4.3).

Kobicistat je zaviralec naslednjih prenašalcev: P-gp, proteina rezistence pri raku dojke (BCRP- *breast cancer resistance protein*), transportnega polipeptida organskih anionov (OATP- *organic anion transporting polypeptide*), 1B1 in OATP1B3. Sočasno dajanje z zdravili, ki so substrati P-gp, BCRP, OATP1B1 in OATP1B3 lahko povzroči zvišanje koncentracij teh zdravil v plazmi.

Emtricitabin

Študije *in vitro* in klinične farmakokinetične študije medsebojnega delovanja zdravil kažejo, da je možnost interakcij, pri katerih posreduje CYP in vključujejo emtricitabin, z drugimi zdravili majhna. Sočasno dajanje emtricitabina z zdravili, ki se izločajo z aktivnim tubularnim izločanjem, lahko zvišajo koncentracije emtricitabina in/ali sočasno uporabljenih zdravil. Zdravila, ki zmanjšajo delovanje ledvic, lahko zvišajo koncentracije emtricitabina.

Tenofoviralafenamid

Tenofoviralafenamid se prenaša s P-gp in BCRP. Zdravila, ki močno vplivajo na aktivnost P-gp in BCRP, lahko povzročijo spremembe v absorpciji tenofoviralafenamida. Vendar pa sočasno dajanje kobicistata z zdravilom Genvoya povzroči, da kobicistat skoraj maksimalno zavira P-gp, kar povzroči povečano razpoložljivost tenofoviralafenamida, zato je posledično izpostavljenost primerljiva s tenofoviralafenamidom 25 mg, ko se ga daje samega. Ne pričakuje se, da bi se izpostavljenosti tenofoviralafenamida kot take po dajanju zdravila Genvoya še povečale, če se uporablja v kombinaciji z drugim zaviralcem P-gp in/ali BCRP (npr. ketokonazolom). Na podlagi podatkov iz študije *in vitro* ni pričakovati, da bi sočasno dajanje tenofoviralafenamida in zaviralcev ksantin oksidaze (npr. febeksostata) povečalo sistemsko izpostavljenost tenofovirju *in vivo*. Študije *in vitro* in klinične farmakokinetične študije medsebojnega delovanja zdravil kažejo, da je možnost interakcij, pri katerih posreduje CYP in vključujejo tenofoviralafenamid, z drugimi zdravili majhna. Tenofoviralafenamid ni zaviralec CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6. Tenofoviralafenamid *in vivo* ni zaviralec ali induktor CYP3A. Tenofoviralafenamid je *in vitro* substrat OATP. Zaviralci OATP in BCRP vključujejo ciklosporin.

Kontraindicirana sočasna uporaba

Sočasna uporaba zdravila Genvoya in nekaterih zdravil, ki se pretežno presnavljajo s CYP3A, lahko povzroči zvišane koncentracije teh zdravil v plazmi, kar je povezano z možnimi resnimi ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki, kot so periferni vazospazem ali ishemija (npr. dihidroergotamin, ergotamin, ergometrin) ali miopatija, vključno z rabdomiolizo (npr. simvastatin, lovastatin), ali podaljšanjem oz. povečanjem sedacije ali respiratorne depresije (npr. peroralno dan midazolam ali triazolam). Sočasna uporaba zdravila Genvoya in drugih zdravil, ki jih pretežno presnavlja CYP3A, kot so amiodaron, lomitapid, kinidin, cisaprid, pimoizid, lurasidon, alfuzosin in sildenafil za pljučno arterijsko hipertenzijo, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasno dajanje zdravila Genvoya in nekaterih zdravil, ki inducirajo CYP3A, kot so šentjanževka (*Hypericum perforatum*), rifampicin, karbamazepin, fenobarbital in fenitoin, lahko povzroči znatno zmanjšanje koncentracij kobicistata in elvitegravirja v plazmi, kar ima lahko za posledico izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence (glejte poglavje 4.3).

Druge interakcije

Kobicistat in tenofoviralafenamid *in vitro* nista zaviralca humanega UGT1A1. Ni znano, ali so kobicistat, emtricitabin ali tenofoviralafenamid zaviralci drugih encimov UGT.

Interakcije med učinkovinami zdravila Genvoya in možnimi sočasno uporabljenimi zdravili so navedene v preglednici 1 spodaj (povečanje je označeno z znakom “↑”, zmanjšanje z “↓”, brez spremembe z “↔”). Opisane interakcije temeljijo na študijah, izvedenih z zdravilom Genvoya ali z učinkovinami zdravila Genvoya (elvitegravir, kobicistat, emtricitabin in tenofoviralafenamid), kot posamičnimi učinkovinami in/ali v kombinaciji, ali pa je možno medsebojno delovanje, ki se lahko pojavi z zdravilom Genvoya.

Preglednica 1: Interakcije med posameznimi učinkovinami zdravila Genvoya in drugimi zdravili

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Genvoya
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ		
Antimikotiki		
ketokonazol (200 mg dvakrat dnevno)/elvitegravir (150 mg enkrat dnevno) ²	elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C_{min} : ↑ 67 % C_{max} : ↔ Koncentracije ketokonazola in/ali kobicistata se lahko pri sočasnem dajanju zdravila Genvoya zvišajo.	Pri dajanju z zdravilom Genvoya največji dnevni odmerek ketokonazola ne sme preseči 200 mg dnevno. Med sočasno uporabo je potrebna previdnost, priporoča pa se tudi klinično spremljanje.
itrakonazol ³ vorikonazol ³ posakonazol ³ flukonazol	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya. Koncentracije itrakonazola, flukonazola in posakonazola se lahko pri sočasnem dajanju s kobicistatom zvišajo. Koncentracije vorikonazola se lahko pri sočasnem dajanju z zdravilom Genvoya zvišajo ali znižajo.	Pri sočasnem dajanju z zdravilom Genvoya je treba uvesti klinično spremljanje. Pri dajanju z zdravilom Genvoya največji dnevni odmerek itrakonazola ne sme preseči 200 mg dnevno. Priporoča se ocena razmerja med koristmi in tveganji, ki bi upravičila uporabo vorikonazola z zdravilom Genvoya.
Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami		
rifabutin (150 mg na vsaka dva dni)/elvitegravir (150 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)	Sočasno dajanje rifabutina, močnega induktorja CYP3A, lahko pomembno zniža koncentracije kobicistata in elvitegravirja v plazmi, kar ima lahko za posledico izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence. rifabutin: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ 25-O-desacetil-rifabutin AUC: ↑ 525 % C_{min} : ↑ 394 % C_{max} : ↑ 384 % elvitegravir: AUC: ↓ 21 % C_{min} : ↓ 67 % C_{max} : ↔ kobicistat: AUC: ↔ C_{min} : ↓ 66 % C_{max} : ↔	Sočasno dajanje zdravila Genvoya in rifabutina se ne priporoča. Če je ta kombinacija potrebna, je priporočeni odmerek rifabutina 150 mg trikrat tedensko na določene dni (na primer ponedeljek-sreda-petek). Potrebno je povečano spremljanje neželenih učinkov, povezanih z rifabutinom, vključno z nevtropenijo in uveitisom, zaradi pričakovane večje izpostavljenosti desacetil-rifabutinu. Dodatnega zmanjšanja odmerka rifabutina niso preučili. Vedeti je treba, da morda odmerek 150 mg dvakrat tedensko ne zagotavlja optimalne izpostavljenosti rifabutinu, kar ima lahko za posledico rezistenco na rifamicin in neuspeh zdravljenja.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Genvoya
Zdravila proti virusu hepatitisa C		
ledipasvir (90 mg enkrat dnevno)/sofosbuvir (400 mg enkrat dnevno)/elvitegravir (150 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)/emtricitabin (200 mg enkrat dnevno)/tenofovirafenamid (10 mg enkrat dnevno) ⁵	<p>ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 93 % C_{max}: ↑ 65 %</p> <p>sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C_{min}: n/v C_{max}: ↑ 28 %</p> <p>presnovek sofosbuvirja GS-566500: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 66 % C_{max}: ↔</p> <p>elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔</p> <p>kobicistat: AUC: ↑ 53 % C_{min}: ↑ 225 % C_{max}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>tenofovirafenamid: AUC: ↔ C_{min}: n/v C_{max}: ↔</p>	Prilagoditev odmerka ledipasvirja/sofosbuvirja in zdravila Genvoya pri sočasni uporabi ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Genvoya
sofosbuvir (400 mg enkrat dnevno)/ velpatasvir (100 mg enkrat dnevno)/ elvitegravir (150 mg enkrat dnevno)/ kobicistat (150 mg enkrat dnevno)/ emtricitabin (200 mg enkrat dnevno)/ tenofovirafenamid (10 mg enkrat dnevno) ⁵	<p>sofosbuvir: AUC: ↑ 37 % C_{min}: n/v C_{max}: ↔</p> <p>presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 58 % C_{max}: ↔</p> <p>velpatasvir: AUC: ↑ 50 % C_{min}: ↑ 60 % C_{max}: ↑ 30 %</p> <p>elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>kobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 103 % C_{max}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>tenofovirafenamid: AUC: ↔ C_{min}: n/v C_{max}: ↓ 20 %</p>	Prilagoditev odmerka sofosbuvirja/velpatasvirja in zdravila Genvoya pri sočasni uporabi ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Genvoya
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg enkrat dnevno) ⁷ /elvitegravir (150 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)/emtricitabin (200 mg enkrat dnevno)/tenofovirafenamid (10 mg enkrat dnevno) ⁵	<p>sofosbuvir: AUC: ↔ C_{min}: n/v C_{max}: ↑ 27 %</p> <p>presnovek sofosbuvirja GS-331007: AUC: ↑ 43 % C_{min}: n/v C_{max}: ↔</p> <p>velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46 % C_{max}: ↔</p> <p>voksilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350 % C_{max}: ↑ 92 %</p> <p>elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 32 % C_{max}: ↔</p> <p>kobicistat: AUC: ↑ 50 % C_{min}: ↑ 250 % C_{max}: ↔</p> <p>emtricitabin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>tenofovirafenamid: AUC: ↔ C_{min}: n/v C_{max}: ↓ 21 %</p>	Prilagoditev odmerka sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja in zdravila Genvoya pri sočasni uporabi ni potrebna.
Makrolidni antibiotiki		
klaritromicin	<p>Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya.</p> <p>Koncentracije klaritromicina in/ali kobicistata se lahko pri sočasnem dajanju zdravila Genvoya spremenijo.</p>	<p>Odmerjanje klaritromicina mora temeljiti na bolnikovi vrednosti CrCl, pri čemer je treba upoštevati učinek kobicistata na vrednost CrCl in kreatinina v serumu (glejte poglavje 4.8).</p> <p>Bolniki s CrCl 60 ml/min ali več: Prilagoditev odmerka klaritromicina ni potrebna.</p> <p>Bolniki s CrCl med 30 ml/min in 60 ml/min: Odmerek klaritromicina je treba zmanjšati za 50 %.</p>

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Genvoya
telitromicin	<p>Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya.</p> <p>Koncentracije telitromicina in/ali kobicistata se lahko pri sočasnem dajanju zdravila Genvoya spremenijo.</p>	Po sočasnem dajanju zdravila Genvoya se priporoča klinično spremljanje.
ANTIKONVULZIVI		
karbamazepin (200 mg dvakrat dnevno)/elvitegravir (150 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)	<p>Sočasno dajanje karbamazepina, močnega induktorja CYP3A, lahko pomembno zmanjša koncentracije kobicistata v plazmi.</p> <p>elvitegravir: AUC: ↓ 69 % C_{min}: ↓ 97 % C_{max}: ↓ 45 %</p> <p>kobicistat: AUC: ↓ 84 % C_{min}: ↓ 90 % C_{max}: ↓ 72 %</p> <p>karbamazepin: AUC: ↑ 43 % C_{min}: ↑ 51 % C_{max}: ↑ 40 %</p> <p>karbamazepin-10,11-epoksid: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 41 % C_{max}: ↓ 27 %</p>	Karbamazepin zmanjšuje koncentracije elvitegravirja in kobicistata v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence. Sočasno dajanje zdravila Genvoya s karbamazepinom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Genvoya
GLUKOKORTIKOIDI		
Kortikosteroidi		
kortikosteroidi, ki se primarno presnavljajo s pomočjo encimov CYP3A (vključno z betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom, triamcinolonom).	<p>Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya.</p> <p>Plazemske koncentracije teh zdravil se lahko ob sočasnem dajanju zdravila Genvoya povečajo, kar povzroči zmanjšanje serumskih koncentracij kortizola.</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila Genvoya in kortikosteroidov, ki se presnavljajo s pomočjo encimov CYP3A (npr. flutikazonpropionat in drugi inhalacijski ali nazalni kortikosteroidi), lahko poveča tveganje za razvoj sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvičnih žlez.</p> <p>Sočasna uporaba s kortikosteroidi, ki se presnavljajo s pomočjo encimov CYP3A, se ne priporoča, razen kadar možne koristi za bolnika odtehtajo tveganje. V tem primeru je treba bolnike spremljati glede pojava sistemskih kortikosteroidnih učinkov. Zlasti pri dolgotrajni uporabi je treba premisliti o uporabi drugih kortikosteroidov, ki so manj odvisni od presnove s pomočjo encimov CYP3A, npr. beklometazona za intranazalno uporabo ali inhaliranje.</p> <p>Glede sočasne uporabe s kortikosteroidi za dermalno uporabo, občutljivimi na zaviranje CYP3A, glejte informacije za predpisovanje kortikosteroida za pogoje ali uporabe, ki povečajo sistemsko absorpcijo.</p>
ZDRAVILA ali PREHRANSKA DOPOLNILA, KI VSEBUJEJO POLIVALENTNE KATIONE (npr. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
suspenzije antacidov, ki vsebujejo magnezij/aluminij (20 ml enkratni odmerek)/elvitegravir (50 mg enkratni odmerek)/ritonavir (100 mg enkratni odmerek)	<p>elvitegravir (suspenzija antacida po \pm 2 urah): AUC: \leftrightarrow C_{min}: \leftrightarrow C_{max}: \leftrightarrow</p> <p>elvitegravir (sočasno dajanje): AUC: \downarrow 45 % C_{min}: \downarrow 41 % C_{max}: \downarrow 47 %</p> <p>Koncentracije elvitegravirja v plazmi so z antacidi nižje zaradi lokalne kompleksacije v prebavilih in ne zaradi sprememb vrednosti pH v želodcu.</p>	<p>Priporoča se, da se dajanje zdravila Genvoya in antacidov, zdravil ali prehranskih dopolnil, ki vsebujejo polivalentne katione, loči za vsaj 4 ure.</p> <p>Za informacije o drugih zdravilih, ki zmanjšujejo kislino (npr. antagonisti receptorjev H_2 in zaviralci protonske črpalke) glejte "Študije, opravljene z drugimi zdravili".</p>

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Genvoya
Kalcijeva ali železova prehranska dopolnila (vključno z multivitamini) Drugi antacidi, ki vsebujejo katione Laksativi, ki vsebujejo katione Sukralfat Pufrana zdravila	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya. Pričakuje se, da bodo koncentracije elvitegravirja v plazmi nižje z antacidi, zdravili ali prehranskimi dopolnili, ki vsebujejo polivalentne katione, zaradi lokalne kompleksacije v prebavilih in ne zaradi sprememb vrednosti pH v želodcu.	
PERORALNI ANTIDIABETIKI		
metformin	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya. Kobicistat reverzibilno zavira MATE1 in koncentracije metformina se lahko pri sočasnem dajanju z zdravilom Genvoya zvišajo.	Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Genvoya, se priporoča skrbno spremljanje in prilagoditev odmerka metformina.
NARKOTIČNI ANALGETIKI		
metadon (80-120 mg)/elvitegravir (150 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)	metadon: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ kobicistat: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ elvitegravir: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Prilagoditev odmerka metadona ni potrebna.
buprenorfin/nalokson (16/4 do 24/6 mg)/elvitegravir (150 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)	buprenorfin: AUC: ↑ 35 % C_{min} : ↑ 66 % C_{max} : ↔ nalokson: AUC: ↓ 28 % C_{max} : ↓ 28 % kobicistat: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔ elvitegravir: AUC: ↔ C_{min} : ↔ C_{max} : ↔	Prilagoditev odmerka buprenorfina/naloksona ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Genvoya
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
drosipiren/etinilestradiol (3 mg/0,02 mg enkratni odmerek)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)	Interakcij niso preučili z zdravilom Genvoya. <i>Pričakovano</i> drosipiren: AUC: ↑	Pri sočasnem dajanju z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se lahko koncentracije drosipirena v plazmi povišajo. Priporočeno je klinično spremljanje zaradi možnosti hiperkaliemije.
norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg enkrat dnevno)/etinilestradiol (0,025 mg enkrat dnevno)/emtricitabin/tenofovirafenamid (200/25 mg enkrat dnevno) ⁶	norgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ etinilestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Pri sočasnem dajanju zdravila Genvoya in hormonskega kontraceptiva je potrebna previdnost. Hormonski kontraceptiv mora vsebovati vsaj 30 µg etinilestradiola in drosipiren ali norgestimat kot progestogen, ali pa morajo bolnice uporabljati drugo zanesljivo metodo kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6). Dolgoročni učinki bistvenega zvišanja izpostavljenosti progestogenu niso znani.
norgestimat (0,180/0,215 mg enkrat dnevno)/etinilestradiol (0,025 mg enkrat dnevno)/elvitegravir (150 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno) ⁴	norelgestromin: AUC: ↑ 126 % C _{min} : ↑ 167 % C _{max} : ↑ 108 % etinilestradiol: AUC: ↓ 25 % C _{min} : ↓ 44 % C _{max} : ↔ elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ANTIARITMIKI		
digoksin (0,5 mg enkratni odmerek)/kobicistat (150 mg večkratni odmerki)	digoksin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41 %	Pri uporabi digoksina v kombinaciji z zdravilom Genvoya se priporoča nadziranje ravni digoksina.
dizopiramid flekainid sistemski lidokain meksiletin propafenon	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya. Koncentracije teh antiaritmikov se lahko pri sočasni uporabi s kobicistatom zvišajo.	Pri sočasni uporabi z zdravilom Genvoya je potrebna previdnost, priporoča pa se tudi klinično spremljanje.
ANTIHIPERTENZIVI		
metoprolol timolol	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya. Koncentracije antagonistov beta se lahko pri sočasni uporabi s kobicistatom zvišajo.	Pri sočasni uporabi teh učinkovin z zdravilom Genvoya se priporoča klinično spremljanje in morebiti bo potrebno zmanjšanje odmerka.
amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya. Koncentracije zaviralcev kalcijevih kanalčkov se lahko pri sočasni uporabi s kobicistatom zvišajo.	Pri uporabi teh zdravil z zdravilom Genvoya se priporoča klinično spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Genvoya
ANTAGONISTI RECEPTORJEV ENDOTELINA		
bosentan	<p>Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya.</p> <p>Sočasno dajanje z zdravilom Genvoya lahko povzroči znižanje izpostavljenosti elvitegravirju in/ali kobicistatu in izgubo terapevtskega učinka in razvoj rezistence.</p>	Razmisli se lahko o drugih antagonistih receptorjev endotelina.
ANTIKOAGULANTI		
dabigatran	<p>Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya.</p> <p>Koncentracije dabigatrana v plazmi se lahko pri sočasnem dajanju z zdravilom Genvoya zvišajo s podobnimi učinki kot pri drugih močnih zaviralcih P-gp.</p>	Sočasna uporaba zdravila Genvoya z dabigatranom je kontraindicirana.
apiksaban rivaroksaban edoksaban	<p>Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya.</p> <p>Sočasno dajanje z zdravilom Genvoya lahko povzroči zvišanje koncentracij DOAC v plazmi, zaradi česar se lahko poveča tveganje za krvavitve.</p>	Sočasno dajanje apiksabana, rivaroksabana ali edoksabana in zdravila Genvoya se ne priporoča.
varfarin	<p>Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya.</p> <p>Sočasno dajanje z zdravilom Genvoya lahko vpliva na koncentracije varfarina.</p>	Pri sočasnem dajanju zdravila Genvoya se priporoča spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (INR- <i>International Normalised Ratio</i>). INR je treba še naprej spremljati prve tedne po prenehanju zdravljenja z zdravilom Genvoya.
ANTITROMBOTIKI		
klopidogrel	<p>Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya.</p> <p>Pričakuje se, da bo sočasna uporaba klopidogrela s kobicistatom zmanjšala koncentracije aktivnega presnovka klopidogrela v plazmi, kar lahko zmanjša antikoagulacijsko aktivnost klopidogrela.</p>	Sočasna uporaba klopidogrela in zdravila Genvoya se ne priporoča.
prasugrel	<p>Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya.</p> <p>Ne pričakuje se, da bi imelo zdravilo Genvoya klinično pomemben učinek na koncentracije aktivnega presnovka prasugrela v plazmi.</p>	Prilagoditev odmerka prasugrela ni potrebna.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Genvoya
INHALIRANI AGONISTI BETA		
salmeterol	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya. Sočasno dajanje z zdravilom Genvoya lahko povzroči zvišanje koncentracij salmeterola v plazmi, kar je povezano z možnimi resnimi ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki.	Sočasno dajanje salmeterola in zdravila Genvoya se ne priporoča.
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG CoA		
rosuvastatin (10 mg enkratni odmerek)/elvitegravir (150 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)	elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C _{min} : n/v C _{max} : ↑ 89 %	Koncentracije rosuvastatina se pri dajanju z elvitegravirjem in kobicistatom prehodno zvišajo. Odmerka pri dajanju rosuvastatina v kombinaciji z zdravilom Genvoya ni treba prilagoditi.
atorvastatin (10 mg enkratni odmerek)/elvitegravir (150 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)/emtricitabin (200 mg enkrat dnevno)/tenofovir alafenamid (10 mg enkrat dnevno)	atorvastatin: AUC: ↑160 % C _{min} : n/v C _{max} : ↑132 % elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Pri sočasnem dajanju z elvitegravirjem in kobicistatom so koncentracije atorvastatina povišane. Začnite z najnižjim možnim odmerkom atorvastatina, ob sočasnem dajanju z zdravilom Genvoya pa je potrebno skrbno spremljanje.
pitavastatin	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya. Koncentracije pitavastatina se lahko pri uporabi z elvitegravirjem in kobicistatom zvišajo.	Pri sočasnem dajanju zdravila Genvoya s pitavastatinom je potrebna previdnost.
pravastatin fluvastatin	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya. Koncentracije teh zaviralcev reduktaze HMG Co-A se lahko pri dajanju z elvitegravirjem in kobicistatom prehodno zvišajo.	Odmerka pri dajanju v kombinaciji z zdravilom Genvoya ni treba prilagoditi.
lovastatin simvastatin	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya.	Sočasno dajanje zdravila Genvoya z lovastatinom oz. simvastatinom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
UČINKOVINE, KI SPREMINJAJO RAVNI LIPIDOV		
lomitapid	Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya. Presnova lomitapida je močno odvisna od CYP3A in sočasno dajanje z zdravilom Genvoya lahko povzroči zvišanje koncentracij lomitapida in možnost izrazitega zvišanja transaminaz.	Sočasno dajanje z lomitapidom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Genvoya
ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5 (PDE5)		
sildenafil tadalafil vardenafil	<p>Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya.</p> <p>Zaviralci PDE-5 se presnavljajo pretežno s CYP3A. Sočasno dajanje z zdravilom Genvoya lahko povzroči zvišanje koncentracij sildenafilila in tadalafila v plazmi, kar lahko povzroči neželene učinke, povezane z zaviralci PDE-5.</p>	<p>Sočasno dajanje zdravila Genvoya in sildenafilila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije je kontraindicirano.</p> <p>Pri sočasnem dajanju zdravila Genvoya s tadalafilom za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije je potrebna previdnost, vključno z razmislekom o zmanjšanju odmerka.</p> <p>Za zdravljenje erektilne disfunkcije se pri sočasni uporabi z zdravilom Genvoya priporoča enkratni odmerek sildenafilila največ 25 mg v 48 urah, vardenafila največ 2,5 mg v 72 urah ali tadalafila največ 10 mg v 72 urah.</p>
ANTIDEPRESIVI		
sertralin (50 mg enkratni odmerek)/ elvitegravir (150 mg enkrat dnevno)/kobicistat (150 mg enkrat dnevno)/emtricitabin (200 mg enkrat dnevno)/ tenofovirafenamid (10 mg enkrat dnevno) ⁵	<p>elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>tenofovirafenamid: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>sertralin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Sočasno dajanje z zdravilom Genvoya ne vpliva na koncentracije sertralina. Prilagoditev odmerka pri sočasni uporabi ni potrebna.
triciklični antidepresivi (TCA- <i>tricyclic antidepressants</i>) trazodon selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI- <i>selective serotonin reuptake</i> inhibitors) escitalopram	<p>Interakcije niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya.</p> <p>Po sočasnem dajanju s kobicistatom se lahko koncentracije antidepresivov zvišajo.</p>	Priporoča se skrbno titriranje odmerka antidepresiva in spremljanje odziva na antidepresiv.
IMUNOSUPRESIVI		
ciklosporin sirolimus takrolimus	<p>Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya.</p> <p>Pri sočasnem dajanju s kobicistatom se lahko koncentracije teh imunosupresivov zvišajo.</p>	Pri sočasni uporabi z zdravilom Genvoya se priporoča terapevtsko spremljanje.

Učinkovine po terapevtskih področjih	Učinki na koncentracije zdravil. Povprečna sprememba AUC, C_{max} , C_{min} ¹	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Genvoya
SEDATIVI/HIPNOTIKI		
buspiron klorazepat diazepam estazolam flurazepam lorazepam triazolam zolpidem	<p>Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya.</p> <p>Triazolam se presnavlja pretežno s CYP3A. Sočasno dajanje z zdravilom Genvoya lahko povzroči zvišanje koncentracij tega zdravila v plazmi, kar je povezano z možnimi resnimi ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki.</p> <p>Koncentracije drugih benzodiazepinov, vključno z diazepamom, se lahko ob sočasnem dajanju z zdravilom Genvoya zvišajo.</p> <p>Na podlagi poti izločanja lorazepama brez posredovanja CYP se po sočasni uporabi z zdravilom Genvoya ne pričakuje učinka na koncentracije v plazmi.</p>	Sočasno dajanje zdravila Genvoya in triazolama je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri drugih sedativih/hipnotikih bo morda treba odmerek zmanjšati, priporoča pa se spremljanje koncentracij.
<p>Peroralno uporabljen midazolam (2,5 mg enkratni odmerek)/tenofoviralfenamid (25 mg enkrat dnevno)</p> <p>Intravenski midazolam (1 mg enkratni odmerek)/tenofoviralfenamid (25 mg enkrat dnevno)</p>	<p>Midazolam: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Midazolam se presnavlja pretežno s CYP3A. Zaradi prisotnosti kobicistata lahko sočasno dajanje z zdravilom Genvoya povzroči zvišanje koncentracij tega zdravila v plazmi, kar je povezano z možnimi resnimi ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki.</p>	Sočasno dajanje zdravila Genvoya in peroralno dajanje midazolama je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
ZDRAVILA PROTI PROTINU		
kolhicin	<p>Interakcij niso preučili z nobeno od učinkovin zdravila Genvoya.</p> <p>Sočasno dajanje z zdravilom Genvoya lahko povzroči zvišanje koncentracij tega zdravila v plazmi.</p>	Morda bo treba odmerek kolhicina zmanjšati. Bolnikom z jetrno okvaro se zdravila Genvoya ne sme dajati sočasno s kolhicinom.

n/v = ne velja

DOAC = neposredni peroralni antikoagulant

1 Ko so razpoložljivi podatki iz študij medsebojnega delovanja zdravil.

2 Te študije so izvedli z elvitegravirjem, okrepljenim z ritonavirjem.

3 To so zdravila znotraj skupine, kjer je mogoče predvideti podobne interakcije.

4 Ta študija je bila opravljena z elvitegravirjem/kobicistatom/emtricitabinom/dizoproksiltenofovirijevim fumaratom.

5 Ta študija je bila opravljena z zdravilom Genvoya.

6 Ta študija je bila opravljena z emtricitabinom/tenofoviralfenamidom.

7 Ta študija je bila opravljena z dodatnim voksilaprevirjem 100 mg za doseganje izpostavljenosti voksilaprevirju, pričakovane pri bolnikih, okuženih s HCV.

Študije, opravljene z drugimi zdravili

Na podlagi študij medsebojnega delovanja z zdravilom, opravljenih z učinkovinami zdravila Genvoya, klinično pomembnih interakcij med učinkovinami zdravila Genvoya in naslednjimi zdravili bodisi niso opazili ali jih ni pričakovati: entekavir, famciklovir, ribavirin, famotidin in omeprazol.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/uporaba kontracepcije pri moških in ženskah

Pri uporabi zdravila Genvoya je treba uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Nosečnost

Ni ustreznih, dobro kontroliranih študij z zdravilom Genvoya ali njegovimi učinkovinami pri nosečnicah. Podatkov o uporabi zdravila Genvoya pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti). Vendar pa velika količina podatkov o nosečnicah (več kot 1.000 izidov izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost, povezano z emtricitabinom.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov ločeno uporabljenega elvitegravirja, kobicistata ali emtricitabina na parametre plodnosti, nosečnost, razvoj plodu, porod ali postnatalni razvoj. Študije tenofovirafenamida na živalih niso pokazale škodljivih učinkov tenofovirafenamida na parametre plodnosti, nosečnost ali razvoj plodu (glejte poglavje 5.3).

Dokazano je bilo, da ima zdravljenje s kobicistatom in elvitegravirjem med drugim in tretjim trimestrom nosečnosti za posledico manjše izpostavljenosti elvitegravirju (glejte poglavje 5.2). Ravni kobicistata se zmanjšajo in morda ne bodo zagotovile zadostne okrepitve. Pomembno zmanjšanje izpostavljenosti elvitegravirju lahko povzroči virološki neuspeh in povečano tveganje za prenos okužbe s HIV z matere na otroka. Zato se zdravljenje z zdravilom Genvoya ne sme uvesti med nosečnostjo; ženske, ki med zdravljenjem z zdravilom Genvoya zanosijo, morajo preiti na drug režim (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se emtricitabin, kobicistat ali tenofovirafenamid izločajo v materino mleko. Emtricitabin se izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se elvitegravir, kobicistat in tenofovir izločajo v mleko.

Podatki o učinku elvitegravirja, kobicistata, emtricitabina in tenofovirja na dojene novorojence/otroke so nezadostni. Zato se zdravilo Genvoya med dojenjem ne sme uporabljati.

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo.

Plodnost

Podatkov o učinkih uporabe zdravila Genvoya na sposobnost razmnoževanja pri ljudeh ni. V študijah na živalih ni bilo učinkov elvitegravirja, kobicistata, emtricitabina ali tenofovirafenamida na parjenje ali parametre plodnosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Genvoya ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je potrebno opozoriti, da se lahko v času zdravljenja z zdravilom Genvoya pojavi omotičnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ocena neželenih učinkov temelji na podatkih o varnosti iz vseh študij faze 2 in 3 z zdravilom Genvoya ter iz izkušenj v obdobju trženja. Najpogostejši neželeni učinki v kliničnih študijah do vključno 144. tedna so bili navzea (11 %), driska (7 %) in glavobol (6 %).

Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednici

Neželeni učinki v preglednici 2 so naštetih po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je definirana kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
Občasni:	anemija ¹
<i>Psihiatrične motnje</i>	
Pogosti:	nenavadne sanje
Občasni	samomorilne misli in poskus samomora (pri bolnikih z depresijo ali psihiatrično boleznijo v anamnezi), depresija ²
<i>Bolezni živčevja</i>	
Pogosti:	glavobol, omotičnost
<i>Bolezni prebavil</i>	
Zelo pogosti:	navzea
Pogosti:	driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, flatulenca
Občasni:	dispepsija
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Pogosti:	izpuščaj
Občasni:	angioedem ^{3,4} , pruritus, urtikarija ⁴
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Pogosti:	utrujenost

1 Tega neželenega učinka niso opazili v kliničnih študijah faze 3 za zdravilo Genvoya, temveč je bil opredeljen v kliničnih študijah ali izkušnjah v obdobju trženja za emtricitabin pri uporabi z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

2 Tega neželenega učinka niso opazili v kliničnih študijah faze 3 za zdravilo Genvoya, temveč je bil opredeljen v kliničnih študijah za elvitegravir pri uporabi z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

3 Ta neželeni učinek je bil opredeljen v okviru nadzora za zdravila, ki vsebujejo emtricitabin, v obdobju trženja zdravil.

4 Ta neželeni učinek je bil opredeljen v okviru nadzora za zdravila, ki vsebujejo tenofoviralfenamid, v obdobju trženja zdravil.

Opis izbranih neželenih učinkov

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi CART nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunske hepatitis), vendar pa je poročani čas do pojava različen in se ti dogodki lahko pojavijo več mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Spremembe serumskega kreatinina

Kobicistat zvišuje serumski kreatinin zaradi zaviranja tubularne sekrecije kreatinina, kar pa ne vpliva na ledvično glomerularno funkcijo. V kliničnih študijah z zdravilom Genvoya se je pojavilo zvišanje serumskega kreatinina do 2. tedna zdravljenja in je ostalo stabilno do konca 144. tedna. Pri predhodno nezdravljenih bolnikih so po 144 tednih zdravljenja opazili povprečno spremembo od začetne vrednosti $0,04 \pm 0,12$ mg/dl ($3,5 \pm 10,6$ $\mu\text{mol/l}$). Povprečno povečanje od začetne vrednosti v skupini z

zdravilom Genvoya je bilo po 144 tednih manjše kot v skupini z elvitegravirjem 150 mg/kobicistatom 150 mg/emtricitabinom 200 mg/dizoproksiltenofoviratom (v obliki fumarata) 245 mg (E/C/F/TDF) (razlika -0,04, $p < 0,001$).

Spremembe laboratorijskih preiskav lipidov

V študijah pri predhodno nezdravljenih bolnikih so v 144. tednu povečanje od začetne vrednosti opazili v obeh skupinah zdravljenja pri parametrih maščob na tešče za skupni holesterol, direktni holesterol lipoproteinov nizke gostote (LDL- *low-density lipoprotein*) ali LDL holesterol, holesterol lipoproteinov visoke gostote (HDL- *high-density lipoprotein*) ali HDL holesterol in trigliceride. V 144. tednu je bilo mediano povečanje začetne vrednosti za te parametre večje v skupini z zdravilom Genvoya v primerjavi s skupino z E/C/F/TDF ($p < 0,001$ za razliko med skupinama zdravljenja za skupni holesterol na tešče, direktni LDL in HDL holesterol in trigliceride). Mediana (Q1, Q3) sprememba od začetne vrednosti za razmerje med skupnim holesterolom in HDL holesterolom v 144. tednu je bila 0,2 (-0,3; 0,7) v skupini z zdravilom Genvoya in 0,1 (-0,4; 0,6) v skupini z E/C/F/TDF ($p = 0,006$ za razliko med skupinama zdravljenja).

Pediatrična populacija

Varnost zdravila Genvoya so ocenili v 48 tednih pri mladostnikih, okuženih s HIV-1, starih od 12 do < 18 let, s telesno maso ≥ 35 kg ($n = 100$), pri otrocih, starih od 7 do < 12 let, s telesno maso > 25 kg ($n = 52$), in pri otrocih, starih od 3 do 9 let, s telesno maso od ≥ 14 kg do < 25 kg ($n = 27$). Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z zdravilom Genvoya, je bil podoben kot pri odraslih. Po 48 tednih zdravljenja z zdravilom Genvoya so poročali o zmanjšanju MKG hrbtenice in TBLH ≥ 4 % pri 2,1 % (1/47) in 0,0 % mladostnikov, pri 12,2 % (6/49) in 3,9 % (2/51) otrok, starih od 7 do < 12 let, s telesno maso najmanj 25 kg, ter pri 3,7 % (1/27) in 0,0 % otrok, starih najmanj 3 leta in s telesno maso najmanj 14 kg do < 25 kg.

Druge posebne populacije

Bolniki z ledvično okvaro

Varnost zdravila Genvoya pri 248 bolnikih, okuženih s HIV-1, ki se bodisi predhodno še niso zdravili ($n = 6$) ali z virusno supresijo ($n = 242$), z blago do zmerno ledvično okvaro (ocenjena hitrost glomerularne filtracije po metodi Cockcroft-Gault [eGFR_{CG}]: 30-69 ml/min) je bila ocenjena do konca 144. tedna v odprti klinični študiji (GS-US-292-0112). Varnostni profil zdravila Genvoya pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro je bil podoben kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 5.1).

Varnost zdravila Genvoya so ocenili v 48-tedenski odprti klinični študiji z eno skupino (GS-US-292-1825) pri 55 bolnikih z virološko supresijo z okužbo s HIV-1 in končno ledvično odpovedjo (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na kronični hemodializi. Novih vprašanj glede varnosti pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi, ki so dobivali zdravilo Genvoya, niso prepoznali (glejte poglavje 5.2).

Bolniki s hkratno okužbo s HIV in HBV

Varnost zdravila Genvoya so ocenili pri 72 bolnikih s hkratno okužbo s HIV/HBV, ki so se zdravili zaradi HIV v odprti klinični študiji (GS-US-292-1249) do konca 48. tedna, v kateri so bolniki prešli z drugega protiretrovirusnega režima (ki je vključeval dizoproksiltenofovirat pri 69 od 72 bolnikov) na zdravilo Genvoya. Na podlagi teh omejenih podatkov je bil varnostni profil zdravila Genvoya pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV/HBV podoben kot pri bolnikih z okužbo samo s HIV-1.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka je potrebno pri bolniku nadzorovati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje prevelikega odmerka z zdravilom Genvoya načeloma predstavljajo podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

Ker se elvitegravir in kobicistat močno vežeta na plazemske proteine, ni verjetno, da bi ju hemodializa ali peritonealna dializa odstranila v pomembni meri. Emtricitabin se lahko odstrani s hemodializo, ki odstrani približno 30 % odmerka emtricitabina v 3 urah dialize, če se začne v 1,5 ure po odmerjanju emtricitabina. Tenofovir se učinkovito odstrani s hemodializo s koeficientom ekstrakcije približno 54 %. Ni znano, ali se lahko emtricitabin oziroma tenofovir odstranita s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije. Oznaka ATC: J05AR18.

Mehanizem delovanja

Elvitegravir je zaviralec prenosa zapisa integraze HIV-1 (INSTI- *Integrase Strand Transfer Inhibitor*). Integraza je kodiran encim HIV-1, potreben za razmnoževanje virusa. Zaviranje integraze preprečuje integracijo deoksiribonukleinske kisline (DNA- *deoxyribonucleic acid*) virusa HIV-1 v genomsko DNA gostitelja in prepreči nastanek provirusa HIV-1 ter širjenje virusne okužbe.

Kobicistat je selektivni zaviralec encimskega mehanizma encimov citokroma P450 (CYP), poddružine CYP3A. Zaviranje presnove preko CYP3A s kobicistatom okrepi sistemsko izpostavljenost substratom CYP3A, kot je elvitegravir, kjer je biološka uporabnost omejena in razpolovna doba skrajšana zaradi presnove, odvisne od CYP3A.

Emtricitabin je nukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (NRTI- *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) in nukleozidni analog 2'-deoksicitidina. Celični encimi fosforilirajo emtricitabin v emtricitabin trifosfat. Emtricitabin trifosfat zavira podvajanje HIV z vgraditvijo v virusno DNA z reverzno transkriptazo (RT) HIV, kar povzroči prekinitev verige DNA. Emtricitabin je aktiven proti HIV-1, HIV-2 in HBV.

Tenofoviralafenamid je nukleotidni zaviralec reverzne transkriptaze (NtRTI- *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*) in fosfonamidatno predzdravilo tenofovirja (analog 2'-deoksiadenozin monofosfata). Tenofoviralafenamid prodira v celice in zaradi večje stabilnosti v plazmi in aktivacije v celici s hidrolizo s pomočjo katepsina A je tenofoviralafenamid bolj učinkovit kot dizoproksiltenofovirat pri koncentriranju tenofovirja v mononuklearnih celicah v periferni krvi (PBMC- *peripheral blood mononuclear cells*) (vključno z limfociti in drugimi ciljnimi celicami HIV) in makrofagih. Znotrajcelični tenofovir se nato fosforilira v farmakološko aktivni presnovek tenofovir difosfat. Tenofovir difosfat zavira podvajanje HIV z vgraditvijo v virusno DNA z RT HIV, kar povzroči prekinitev verige DNA. Tenofovir je aktiven proti HIV-1, HIV-2 in HBV.

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Elvitegravir, emtricitabin in tenofoviralafenamid so pokazali sinergijsko protivirusno aktivnost v celični kulturi. Pri testiranju v prisotnosti kobicistata se je protivirusna sinergija elvitegravirja, emtricitabina in tenofoviralafenamid ohranila.

Protivirusna aktivnost elvitegravirja proti laboratorijskim in kliničnim izolatom HIV-1 je bila ocenjena v limfoblastoidnih celicah, monocitih/makrofagih in limfocitih v periferni krvi, pri čemer so bile vrednosti 50-odstotno učinkovite koncentracije (EC₅₀) v razponu od 0,02 do 1,7 nM. Elvitegravir je

pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi proti podtipom A, B, C, D, E, F, G in O virusa HIV-1 (vrednosti EC₅₀ so bile v razponu od 0,1 do 1,3 nM) in aktivnost proti HIV-2 (vrednost EC₅₀ je bila 0,53 nM).

Kobicistat nima zaznavne protivirusne aktivnosti proti HIV-1 in na protivirusne učinke elvitegravirja, emtricitabina ali tenofovirja ne deluje antagonistično.

Protivirusna aktivnost emtricitabina proti laboratorijskim in kliničnim izolatom HIV-1 je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, celični liniji MAGI CCR5 in PBMC. Vrednosti EC₅₀ za emtricitabin so bile v razponu od 0,0013 do 0,64 μM. Emtricitabin je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi proti podtipom A, B, C, D, E, F, in G virusa HIV-1 (vrednosti EC₅₀ so bile v razponu od 0,007 do 0,075 μM) in aktivnost, specifično za sev, proti virusu HIV-2 (vrednosti EC₅₀ so bile v razponu od 0,007 do 1,5 μM).

Protivirusna aktivnost tenofoviralafenamid proti laboratorijskim in kliničnim izolatom virusa HIV-1 podtipa B je bila ocenjena v limfoblastoidnih celičnih linijah, PBMC, primarnih monocitnih/makrofagnih celicah in limfocitih CD4⁺-T. Vrednosti EC₅₀ za tenofoviralafenamid so bile v razponu od 2,0 do 14,7 nM. Tenofoviralafenamid je pokazal protivirusno aktivnost v celični kulturi vseh skupin HIV-1 (M, N in O), vključno s podtipi A, B, C, D, E, F in G (vrednosti EC₅₀ so bile v razponu od 0,10 do 12,0 nM) in je pokazal aktivnost, specifično za sev, proti virusu HIV-2 (vrednosti EC₅₀ so bile v razponu od 0,91 do 2,63 nM).

Rezistenca

In vitro

Zmanjšana občutljivost za elvitegravir je najbolj pogosto povezana s primarnimi mutacijami integraze T66I, E92Q in Q148R. Dodatne mutacije integraze, ki so jih opazili v izboru celične kulture, so vključevale H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q in R263K. HIV-1 substitucijami T66A/K, Q148H/K in N155H, selekcioniranimi z raltegravirjem, je pokazal navzkrižno rezistenco na elvitegravir.

Zaradi pomanjkanja protivirusne aktivnosti s kobicistatom *in vitro* ni mogoče dokazati rezistence.

Zmanjšana občutljivost za emtricitabin je povezana z mutacijami M184V/I pri HIV-1 RT.

Izolati HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za tenofoviralafenamid izražajo mutacijo K65R v HIV-1 RT. Poleg tega so prehodno opazili mutacijo K70E v HIV-1 RT. Izolati HIV-1 z mutacijo K65R imajo zmanjšano občutljivost za abakavir, emtricitabin, tenofovir in lamivudin.

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih

V združeni analizi so genotipizacijo opravili na izolatih HIV-1 v plazmi pri bolnikih, predhodno nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili, ki so dobivali zdravilo Genvoya v študijah 3. faze GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111, s HIV-1 RNA \geq 400 kopij/ml s potrjenim virološkim neuspehom, v 144. tednu ali v času predčasne prekinitve študijskega zdravila. Do 144. tedna so opazili razvoj ene ali več primarnih mutacij, povezanih z rezistenco na elvitegravir, emtricitabin ali tenofoviralafenamid, pri izolatih HIV-1 pri 12 od 22 bolnikov, pri katerih je bilo mogoče oceniti genotipske podatke parov izolatov ob začetku in izolatov neuspešnega zdravljenja z zdravilom Genvoya (12 od 866 bolnikov [1,4 %]) v primerjavi z 12 od 20 izolatov neuspešnega zdravljenja pri bolnikih, pri katerih je bilo mogoče oceniti genotipske podatke, v skupini, zdravljeni z E/C/F/TDF (12 od 867 bolnikov [1,4 %]). Pri izolatih HIV-1 pri 12 bolnikih z razvojem rezistence v skupini z zdravilom Genvoya so se pojavile mutacije M184V/I (n = 11) in K65R/N (n = 2) v RT ter T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) in N155H (n = 2) v integrazi. Pri izolatih HIV-1 pri 12 bolnikih z razvojem rezistence v skupini E/C/F/TDF so se pojavile mutacije M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) in L210W (n = 1) v RT ter E92Q/V (n = 4) in Q148R (n = 2) in N155H/S (n = 3) v integrazi. Pri večini izolatov HIV-1 bolnikov v obeh skupinah zdravljenja, pri katerih so se razvile mutacije, povezane z rezistenco na elvitegravir, so se razvile mutacije, povezane z rezistenco tako za emtricitabin kot elvitegravir.

V fenotipskih analizah bolnikov končne populacije za analizo rezistence je imelo 7 od 22 bolnikov (32 %) izolate HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za elvitegravir v skupini z zdravilom Genvoya v primerjavi z izolati HIV-1 pri 7 od 20 bolnikov (35 %) v skupini E/C/F/TDF, izolati HIV-1 pri 8 bolnikih (36 %) pa so imeli zmanjšano občutljivost za emtricitabin v skupini z zdravilom Genvoya v primerjavi z izolati HIV-1 pri 7 bolnikih (35 %) v skupini E/C/F/TDF. En bolnik v skupini z zdravilom Genvoya (1 od 22 [4,5 %]) in 2 bolnika v skupini E/C/F/TDF (2 od 20 [10 %]) sta imela zmanjšano občutljivost za tenofovir.

Pri bolnikih z virusno supresijo

V klinični študiji pri bolnikih z virusno supresijo, ki so prešli z režima, ki je vseboval emtricitabin/dizoproksiltenofovirat in tretjo učinkovino (GS-US-292-0109, n = 959), so bili do 96. tedna trije bolniki opredeljeni s pojavom rezistence virusa HIV-1 na zdravilo Genvoya (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q).

Pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV in HBV

V klinični študiji z bolniki z virološko supresijo s HIV in sočasno okužbo s kroničnim hepatitisom B, ki so 48 tednov prejeli zdravilo Genvoya, (GS-US-292-1249, n = 72), sta bila 2 bolnika primerna za analizo rezistence. Pri virusih HIV-1 ali HBV pri teh 2 bolnikih niso ugotovili substitucij aminokislin, povezanih z rezistenco na katero koli od učinkovin zdravila Genvoya.

Navzkrižna rezistenca pri predhodno nezdravljenih bolnikih ali bolnikih z virusno supresijo, okuženih s HIV-1

Virusi, rezistentni na elvitegravir, kažejo različne stopnje navzkrižne rezistence na INSTI raltegravir, odvisno od vrste in števila mutacij. Virusi, ki izražajo mutacije T66I/A, ostanejo občutljivi na raltegravir, medtem ko je večina drugih vzorcev pokazala zmanjšano občutljivost za raltegravir. Virusi, ki izražajo mutacije, povezane z odpornostjo na elvitegravir ali raltegravir, ohranjajo občutljivost za dolutegravir.

Virusi, rezistentni na emtricitabin, s substitucijo M184V/I, so bili navzkrižno rezistentni na lamivudin, vendar so ohranili občutljivost za didanozin, stavudin, tenofovir in zidovudin.

Mutaciji K65R in K70E povzročita manjšo občutljivost za abakavir, didanozin, lamivudin, emtricitabin in tenofovir, vendar ohranita občutljivost za zidovudin.

Klinični podatki

Predhodno nezdravljeni bolniki, okuženi s HIV-1

V študijah GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111 so bolnike randomizirali v razmerju 1:1 za prejemanje zdravila Genvoya (n = 866) enkrat dnevno ali elvitegravir 150 mg/kobicistat 150 mg/emtricitabin 200 mg/dizoproksiltenofovirat (v obliki fumarata) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) enkrat dnevno. Povprečna starost je bila 36 let (razpon 18–76), 85 % je bilo moških, 57 % je bilo belcev, 25 % je bilo črncev in 10 % je bilo Azijcev. Devetnajst odstotkov bolnikov je bilo opredeljenih kot španskega/latinskoameriškega porekla. Povprečna začetna vrednost HIV-1 RNA v plazmi je bila 4,5 log₁₀ kopij/ml (razpon 1,3–7,0) in 23 % jih je imelo začetno virusno obremenitev > 100.000 kopij/ml. Povprečna začetna vrednost števila celic CD4+ je bila 427 celic/mm³ (razpon 0–1.360) in 13 % jih je imelo število celic CD4+ < 200 celic/mm³.

Zdravilo Genvoya je izkazalo statistično superiornost pri doseganju HIV-1 RNA < 50 kopij/ml v primerjavi z E/C/F/TDF v 144. tednu. Razlika v odstotkih je bila 4,2 % (95-% IZ: 0,6 % do 7,8 %). Združeni izidi zdravljenja v 48. in 144. tednu so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3: Združeni virološki izidi študij GS-US-292-0104 in GS-US-292-0111 v 48. in 144. tednu^{a,b}

	48. teden		144. teden	
	Zdravilo Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	92 %	90 %	84 %	80 %
Razlika zdravljenja	2,0 % (95-% IZ: -0,7 % do 4,7 %)		4,2 % (95-% IZ: 0,6 % do 7,8 %)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopij/ml^c	4 %	4 %	5 %	4 %
Brez viroloških podatkov v oknu 48. ali 144. tedna	4 %	6 %	11 %	16 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti ^d	1 %	2 %	1 %	3 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov in nazadnje razpoložljivi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ^c	2 %	4 %	9 %	11 %
V oknu podatki manjkajo, a uporablja študijsko zdravilo	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Delež (%) bolnikov s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po podskupini				
Starost				
< 50 let	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)	647/777 (83 %)	602/753 (80 %)
≥ 50 let	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)	82/89 (92 %)	92/114 (81 %)
Spol				
Moški	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)	616/733 (84 %)	603/740 (81 %)
Ženski	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)	113/133 (85 %)	91/127 (72 %)
Rasa				
Črnci	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)	168/223 (75 %)	152/213 (71 %)
Ne-črnci	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)	561/643 (87 %)	542/654 (83 %)
Začetna virusna obremenitev				
≤ 100.000 kopij/ml	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100.000 kopij/ml	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
Začetno število celic CD4+				
< 200 celic/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)	93/112 (83 %)	94/117 (80 %)
≥ 200 celic/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
HIV-1 RNA < 20 kopij/ml	84,4 %	84,0 %	81,1 %	75,8 %
Razlika zdravljenja	0,4 % (95-% IZ: -3,0 % do 3,8 %)		5,4 % (95-% IZ: 1,5 % do 9,2 %)	

E/C/F/TDF = evitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat

a Okno v 48. tednu je med 294. in 377. dnevom (vključno z njima); okno v 144. tednu je med 966. in 1049. dnevom (vključno z njima).

b V obeh študijah so bili bolniki stratificirani glede na začetno vrednost HIV-1 RNA (≤ 100.000 kopij/ml, > 100.000 kopij/ml do ≤ 400.000 kopij/ml ali > 400.000 kopij/ml), po številu celic CD4+ (< 50 celic/μl, 50–199 celic/μl ali ≥ 200 celic/μl) in po regiji (ZDA ali zunaj ZDA).

c Vključuje bolnike, ki so imeli v oknu 48. ali 144. tedna ≥ 50 kopij/ml; bolnike, ki so predčasno prekinili sodelovanje zaradi pomanjkanja ali izgube učinka, bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov, kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka in so imeli v času prekinitve virološko vrednost ≥ 50 kopij/ml.

d Vključuje bolnike, ki so prenehali sodelovati zaradi neželenih učinkov ali smrti, kadar koli od 1. dne do časovnega okna, če zaradi tega v določenem oknu ni bilo viroloških podatkov o zdravljenju.

e Vključuje bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov, kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali pomanjkanje ali izguba učinka, npr. umik soglasja, izgubljeni za spremljanje itd.

Povprečno povečanje od začetnega števila celic CD4+ v 48. tednu je bilo 230 celic/mm³ pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Genvoya, in 211 celic/mm³ pri bolnikih, zdravljenih z E/C/F/TDF (p = 0,024), v 144. tednu pa 326 celic/mm³ pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Genvoya, in 305 celic/mm³ pri bolnikih, zdravljenih z E/C/F/TDF (p = 0,06).

Bolniki z virusno supresijo, okuženi s HIV-1

V študiji GS-US-292-0109 so učinkovitost in varnost prehoda z efavirenza (EFV)/emtricitabina (FTC)/dizoproksiltenofovirata, FTC/dizoproksiltenofovirata in atazanavirja (ojačanega s kobicistatom ali ritonavirjem) ali E/C/F/TDF na zdravilo Genvoya ocenili v randomizirani, odprti študiji pri odraslih z virusno supresijo, okuženih s HIV-1 (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) (n = 1.436). Bolniki so morali biti pred vstopom v študijo stabilno supresirani (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) na začetnem režimu vsaj 6 mesecev in imeti HIV-1 brez mutacij, povezanih z rezistencami na katero koli od učinkovin zdravila Genvoya. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 2:1, bodisi za prehod na zdravilo Genvoya ob začetku (n = 959), ali za nadaljevanje začetnega protiretrovirusnega režima (n = 477). Bolniki so bili povprečno stari 41 let (razpon 21–77), 89 % je bilo moških, 67 % je bilo belcev in 19 % je bilo črncev. Povprečno število celic CD4+ na začetku je bilo 697 celic/mm³ (razpon 79–1.951). Bolniki so bili stratificirani glede na predhodni režim zdravljenja. Pri presejanju je 42 % bolnikov prejelo FTC/dizoproksiltenofovirat z atazanavirjem (ojačanim s kobicistatom ali ritonavirjem), 32 % bolnikov je prejelo E/C/F/TDF in 26 % bolnikov je prejelo EFV/FTC/dizoproksiltenofovirat.

Prehod z režima na podlagi dizoproksiltenofovirata na zdravilo Genvoya je bil boljši pri ohranjanju HIV-1 RNA < 50 kopij/ml v primerjavi z bolniki, ki so ostali na začetnem režimu (preglednica 4).

Preglednica 4: Virološki izidi študije GS-US-292-0109 v 48. tednu^a in 96. tednu^b

	48. teden		96. teden	
	Zdravilo Genvoya (n = 959)	Začetni režim (n = 477)	Zdravilo Genvoya (n = 959)	Začetni režim (n = 477)
HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	97 %	93 %	93 %	89 %
Razlika zdravljenja	4,1 % (95 % IZ: 1,6 % do 6,7 %, p < 0,001 ^c)		3,7 % (95 % IZ: 0,4 % do 7,0 %, p < 0,017 ^c)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopij/ml^d	1 %	1 %	2 %	2 %
Brez viroloških podatkov v oknu 48. tedna/96. tedna	2 %	6 %	5 %	9 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenega učinka ali smrti ^e	1 %	1 %	1 %	3 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov in nazadnje razpoložljivi HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ^f	1 %	4 %	3 %	6 %
V oknu podatki manjkajo, a uporablja študijsko zdravilo	0 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Delež (%) bolnikov s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po režimu predhodnega zdravljenja				
EFV/FTC/dizoproksiltenofovirat	96 %	90 %	90 %	86 %
FTC/dizoproksiltenofovirat z ojačanim atazanavirjem	97 %	92 %	92 %	88 %

	48. teden		96. teden	
	Zdravilo Genvoya (n = 959)	Začetni režim (n = 477)	Zdravilo Genvoya (n = 959)	Začetni režim (n = 477)
E/C/F/TDF	98 %	97 %	96 %	93 %

EFV = efavirenz; FTC = emtricitabin; E/C/F/TDF = elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoproksiltenofovirjev fumarat

- a Okno v 48. tednu je med 294. in 377. dnevom (vključno z njima).
- b Okno v 96. tednu je med 630. in 713. dnevom (vključno z njima).
- c Vrednost P za test superiornosti v primerjavi odstotkov virološkega uspeha je bil po testu CMH stratificiran po predhodnem režimu zdravljenja (EFV/FTC/dizoproksiltenofovirat, FTC/dizoproksiltenofovirat z ojačanim atazanavirjem ali E/C/F/TDF).
- d Vključuje bolnike, ki so imeli v oknu 48. tedna ali 96. tedna ≥ 50 kopij/ml; bolnike, ki so predčasno prekinili sodelovanje zaradi pomanjkanja ali izgube učinka, bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov, kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka in so imeli v času prekinitve virološko vrednost ≥ 50 kopij/ml.
- e Vključuje bolnike, ki so prenehali sodelovati zaradi neželenih učinkov ali smrti, kadar koli od 1. dne do časovnega okna, če zaradi tega v določenem oknu ni bilo viroloških podatkov o zdravljenju.
- f Vključuje bolnike, ki so sodelovanje prekinili zaradi drugih razlogov kot so neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinka, npr. umik soglasja, izgubljeni za spremljanje itd.

Bolniki z okužbo HIV-1 z blago do zmerno ledvično okvaro

V študiji GS-US-292-0112 so učinkovitost in varnost zdravila Genvoya ocenili v odprti klinični študiji s 242 bolniki, okuženimi s HIV-1, z blago do zmerno ledvično okvaro (eGFR_{CG}: 30-69 ml/min). Bolniki so imeli pred prehodom na zdravilo Genvoya virusno supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) vsaj 6 mesecev. Povprečna starost je bila 58 let (razpon 24–82), s 63 bolniki (26 %), starimi ≥ 65 let. Devetinsedemdeset odstotkov je bilo moških, 63 % je bilo belcev, 18 % je bilo črncev in 14 % je bilo Azijcev. Trinajst odstotkov bolnikov je bilo opredeljenih kot španskega/latinskoameriškega porekla. Na začetku je imelo 80 bolnikov (33 %) eGFR_{CG} < 50 ml/min in 162 bolnikov je imelo eGFR_{CG} ≥ 50 ml/min. Na začetku je bila mediana eGFR 56 ml/min. Povprečno število celic CD4+ na začetku je bilo 664 celic/mm³ (razpon 126–1.813).

V 144. tednu je 83,1 % (197/237 bolnikov) ohranilo HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po prehodu na zdravilo Genvoya.

V študiji GS-US-292-1825 so učinkovitost in varnost zdravila Genvoya ocenili v odprti klinični študiji z eno skupino, v kateri je bilo 55 odraslih, okuženih s HIV-1, s končno ledvično odpovedjo (eGFR_{CG} < 15 ml/min) na kronični hemodializi vsaj 6 mesecev pred prehodom na zdravilo Genvoya. Bolniki so imeli virološko supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) vsaj 6 mesecev pred prehodom na zdravilo Genvoya.

Povprečna starost je bila 48 let (razpon 23–64). Šestinsedemdeset odstotkov je bilo moških, 82 % je bilo črncev in 18 % je bilo belcev. Petnajst odstotkov bolnikov je bilo opredeljenih kot španskega/latinskoameriškega porekla. Povprečna izhodiščna vrednost števila celic CD4+ je bila 545 celic/mm³ (razpon 205–1473). V 48. tednu je 81,8 % (45/55 bolnikov) ohranilo vrednost HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po prehodu na zdravilo Genvoya. Klinično pomembnih sprememb v laboratorijskih preiskavah lipidov na tešče pri bolnikih, ki so prešli na zdravilo Genvoya, ni bilo.

Bolniki s sočasno okužbo s HIV in HBV

V odprti študiji GS-US-292-1249 so učinkovitost in varnost zdravila Genvoya ocenili pri odraslih bolnikih s sočasno okužbo s HIV-1 in kroničnim hepatitisom B. Devetinšestdeset od 72 bolnikov se je pred tem zdravilo s protiretrovirusno terapijo, ki je vsebovala dizoproksiltenofovirat. Na začetku zdravljenja z zdravilom Genvoya je imelo 72 bolnikov vsaj 6 mesecev supresijo HIV (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) s supresijo HBV DNA ali brez nje in kompenzirano jetrno funkcijo. Povprečna starost je bila 50 let (razpon 28–67), 92 % bolnikov je bilo moških, 69 % je bilo belcev, 18 % je bilo črncev in 10 % je bilo Azijcev. Povprečno število celic CD4+ ob izhodišču je bilo 636 celic/mm³ (razpon 263–1.498). Šestinosedemdeset odstotkov bolnikov (62/72) je imelo supresijo HBV (HBV DNA < 29 i.e./ml) in 42 % (30/72) je bilo HBeAg pozitivnih ob izhodišču.

Med bolniki, ki so bili ob izhodišču HBeAg pozitivni, je 1/30 (3,3 %) dosegel serokonverzijo na anti-HBe v 48. tednu. Med bolniki, ki so bili ob izhodišču HBsAg pozitivni, so 3/70 (4,3 %) dosegli serokonverzijo na anti-HBs v 48. tednu.

V 48. tednu je 92 % bolnikov (66/72) ohranilo HIV-1 RNA < 50 kopij/ml po prehodu na zdravilo Genvoya. Povprečna sprememba števila celic CD4+ od izhodišča v 48. tednu je bila -2 celici/mm³. Dvaindevetdeset odstotkov (66/72 bolnikov) je imelo v 48. tednu HBV DNA < 29 i.e./ml, izmerjeno z analizo manjkajoče = odpoved. Med 62 bolniki, ki so imeli ob izhodišču supresijo HBV, je 59 ohranilo supresijo, za 3 pa so podatki manjkali. Med 10 bolniki, ki ob izhodišču niso imeli supresije HBV (HBV DNA ≥ 29 i.e./ml), jih je 7 razvilo supresijo, pri 2 vrednost ni bila zaznavna, pri 1 pa so podatki manjkali.

Klinični podatki o uporabi zdravila Genvoya pri bolnikih s sočasno okužbo HIV/HBV, ki se predhodno še niso zdravili, so omejeni.

Spremembe v meritvah mineralne gostote kosti

V študijah pri predhodno nezdravljenih bolnikih je bilo zdravilo Genvoya po 144 tednih zdravljenja povezano z manjšim zmanjšanjem mineralne gostote kosti (MGK), ki se je merila z analizo DXA kolka (povprečna sprememba: -0,8 % v primerjavi z -3,4 %, p < 0,001) in ledvene hrbtenice (povprečna sprememba: -0,9 % v primerjavi z -3,0 %, p < 0,001), kot E/C/F/TDF.

V primerjavi z režimom, ki vsebuje dizoproksiltenofovirat, so po prehodu z režima, ki vključuje dizoproksiltenofovirat, na zdravilo Genvoya po 96 tednih zdravljenja opazili izboljšanje MGK.

Spremembe v meritvah delovanja ledvic

V študijah pri predhodno nezdravljenih bolnikih je bilo zdravilo Genvoya povezano z manjšim vplivom na parametre varnosti za ledvice (izmerjene po 144 tednih zdravljenja z ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije po metodi Cockcroft-Gault ter razmerjem med beljakovinami ter kreatininom v urinu in po 96 tednih zdravljenja z razmerjem albumina ter kreatinina v urinu) kot E/C/F/TDF (glejte tudi poglavje 4.4). Do vključno 144. tedna zdravljenja noben preskušanelec ni prekinil z jemanjem zdravila Genvoya zaradi neželenega učinka na ledvice kot posledice zdravljenja, medtem ko je zdravilo E/C/F/TDF (p < 0,001) prenehalo jemati 12 preskušancev.

V primerjavi z bolniki, ki so ostali na režimu, ki vključuje dizoproksiltenofovirat, se je pri bolnikih, ki so prešli na zdravilo Genvoya, profil varnosti za ledvice ohranil skozi 96. teden.

Pediatrična populacija

Študija GS-US-292-0106

V študiji GS-US-292-0106 so ocenili učinkovitost, varnost in farmakokinetiko zdravila Genvoya v odprti študiji s predhodno nezdravljenimi mladostniki, okuženimi s HIV-1, starimi od 12 do < 18 let, s telesno maso ≥ 35 kg (n = 50) v kohorti 1, pri otrocih z virološko supresijo, starimi od 7 do < 12 let, s telesno maso > 25 kg (n = 52) v kohorti 2, in pri otrocih z virološko supresijo, starih od 3 do 9 let, s telesno maso od ≥ 14 kg do < 25 kg (n = 27) v kohorti 3.

Povprečna starost bolnikov v kohorti 1 je bila 15 let (razpon 12 do 17 let), 44 % je bilo moških, 12 % Azijcev in 88 % črncev. Na začetku je bila povprečna plazemska HIV-1 RNA 4,6 log₁₀ kopij/ml, mediano število celic CD4+ je bilo 456 celic/mm³ (razpon: 95 do 1.110) in mediana CD4+ % je bila 23 % (razpon: 7 do 45 %). Celokupno je imelo 22 % začetno plazemsko HIV-1 RNA > 100.000 kopij/ml.

V 48. tednu je bila stopnja virološkega odziva na zdravilo Genvoya pri predhodno nezdravljenih mladostnikih, okuženih s HIV-1, podobna stopnjam odziva v študijah predhodno nezdravljenih odraslih, okuženih s HIV-1. 92 % (46/50) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Genvoya, je doseglo HIV-1 RNA < 50 kopij/ml. Povprečno zvišanje števila celic CD4+ od začetka v 48. tednu je bilo 224 celic/mm³. Trije bolniki so imeli virološki neuspeh v 48. tednu; virološke rezistence na zdravilo Genvoya niso odkrili.

Povprečna starost bolnikov v kohorti 2 je bila 10 let (razpon: 7 do 11 let), povprečna izhodiščna telesna masa 32 kg (razpon: 26 do 58 kg), 42 % je bilo moških, 25 % Azijcev in 71 % črncev. Na začetku je bilo mediano število celic CD4+ 926 celic/mm³ (razpon: 336 do 1.611) in mediana CD4+ % je bila 38 % (razpon: 23 do 51 %).

Po prehodu na zdravilo Genvoya je 98 % (51/52) bolnikov v kohorti 2 ohranilo supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) v 48. tednu. Povprečna sprememba števila celic CD4+ od začetka je bila -66 celic/mm³, povprečna sprememba v odstotkih pa -0,6 %. Eden od 52 bolnikov je do 48. tedna izpolnjeval merila za vključitev v populacijo za analizo odpornosti; do 48. tedna niso odkrili nobene odpornosti proti zdravilu Genvoya.

Povprečna starost bolnikov v kohorti 3 je bila 6 let (razpon: od 3 do 9), povprečna izhodiščna telesna masa 19 kg (razpon: od 15 do 24), 37 % je bilo moških, 11 % Azijcev in 89 % črncev. Na začetku je bilo mediano število celic CD4+ 1.061 celic/mm³ (razpon: od 383 do 2.401) in mediana CD4+ % je bila 37 % (razpon: od 24 do 53 %).

Po prehodu na zdravilo Genvoya je 96 % (26/27) bolnikov v kohorti 3 ohranilo supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) v 48. tednu. Povprečna sprememba števila celic CD4+ od začetka je bila -179 celic/mm³, povprečna sprememba v odstotkih pa 0,2 %. En bolnik je imel v 48. tednu virološki neuspeh; do 48. tedna niso odkrili nobene odpornosti proti zdravilu Genvoya.

Študija GS-US-292-1515

V študiji GS-US-292-1515 so ocenili učinkovitost in varnost zdravila Genvoya v odprti študiji z mladostniki, okuženimi s HIV-1, z virološko supresijo, starimi med 12 in 18 let, s telesno maso ≥ 35 kg (n = 50).

Mediana starost bolnikov v tej študiji je bila 15 let (razpon: od 12 do 17 let), 64 % jih je bilo ženskega spola in 98 % je bilo črncev. Ob izhodišču je bila mediana števila celic CD4+ 742 celic/mm³ (razpon: od 255 do 1246) in mediana CD4+ % je bila 34 % (razpon: od 21 do 53 %).

Po prehodu na zdravilo Genvoya je 90 % (45/50) bolnikov ohranilo supresijo (HIV-1 RNA < 50 kopij/ml) v 48. tednu. Povprečna sprememba števila celic CD4+ od začetka je bila -43 celic/mm³, povprečna sprememba v odstotkih pa -0,1 %. Pet oseb je imelo do konca študije virološki neuspeh; fenotipske ali genotipske rezistence na zdravilo Genvoya niso odkrili.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju s hrano bolnikom, okuženim z virusom HIV-1, so najvišje plazemske koncentracije opazili približno 4 ure po odmerku za elvitegravir, 3 ure po odmerku za kobicistat, 3 ure po odmerku za emtricitabin in 1 uro po odmerku za tenofoviralfenamid. Povprečni C_{max}, AUC_{tau} in C_{trough} (povprečje ± SD) v stanju dinamičnega ravnovesja po večkratnem odmerjanju bolnikom, okuženim z virusom HIV-1, so bili 1,7 ± 0,39 µg/ml, 23 ± 7,5 µg•h/ml oz. 0,45 ± 0,26 µg/ml za elvitegravir, kar pomeni inhibicijski kvocient ~ 10 (razmerje C_{trough}: IC₉₅ prilagojen za vezavo na proteine, za divji tip virusa HIV-1). Ustrezne povprečne vrednosti C_{max}, AUC_{tau} in C_{trough} (povprečje ± SD) v stanju dinamičnega ravnovesja so bile 1,1 ± 0,40 µg/ml, 8,3 ± 3,8 µg•h/ml in 0,05 ± 0,13 µg/ml za kobicistat, 1,9 ± 0,5 µg/ml, 13 ± 4,5 µg•h/ml in 0,14 ± 0,25 µg/ml za emtricitabin. Povprečni C_{max} in AUC_{tau} za tenofoviralfenamid v stanju dinamičnega ravnovesja sta bila 0,16 ± 0,08 µg/ml, oz. 0,21 ± 0,15 µg•h/ml.

Za elvitegravir se je C_{max} zvišal za 22 % in AUC za 36 % pri lahkem obroku in pri obroku z visoko vsebnostjo maščobe za 56 % oz. 91 % relativno glede na pogoje na tešče. Lahek obrok ni vplival na izpostavljenost kobicistatu in čeprav je bilo pri obroku z visoko vsebnostjo maščobe vidno zmerno zmanjšanje C_{max} za 24 % in AUC za 18 %, razlike v učinku farmakokinetične krepitve elvitegravirja niso opazili. Hrana z nizko ali visoko vsebnostjo maščobe ni vplivala na izpostavljenost emtricitabinu.

Relativno glede na pogoje na tešče dajanje zdravila Genvoya z lahkim obrokom (~400 kcal, 20 % maščobe) ali obrokom z visoko vsebnostjo maščobe (~800 kcal, 50 % maščobe) ni vplivalo na splošno izpostavljenost tenofoviralafenamidu v klinično pomembnem obsegu (približno 15 % oz. 18 % višja vrednost AUC z lahkim obrokom oz. z obrokom z visoko vsebnostjo maščobe v primerjavi s stanjem na tešče).

Porazdelitev

Elvitegravir se 98-99 % veže na humane plazemske proteine, pri čemer vezava ni odvisna od koncentracije zdravila v razponu od 1 ng/ml do 1,6 µg/ml. Povprečno razmerje med koncentracijo zdravila v plazmi in krvi je bilo 1,37.

Kobicistat se 97-98 % veže na plazemske proteine, povprečno razmerje med koncentracijo zdravila v plazmi in krvi pa je bilo 2.

In vitro je bila vezava emtricitabina na humane plazemske proteine manj kot 4 % in je neodvisna od koncentracije v razponu med 0,02-200 µg/ml. Med najvišjo koncentracijo v plazmi je bilo povprečno razmerje med koncentracijo zdravila v plazmi in krvi ~ 1,0 in povprečno razmerje med koncentracijo zdravila v spermi in plazmi ~ 4,0.

In vitro je bila vezava tenofovirata na humane plazemske proteine < 0,7 % in je neodvisna od koncentracije v razponu med 0,01-25 µg/ml. *Ex vivo* vezava tenofoviralafenamid na humane plazemske proteine v vzorcih, odvzetih med kliničnimi študijami, je bila približno 80 %.

Biotransformacija

Elvitegravir se pretežno presnavlja z oksidacijo s pomočjo CYP3A in sekundarno z glukuronidacijo s pomočjo encimov UGT1A1/3. Po peroralnem dajanju ojačanega [¹⁴C]elvitegravirja je bil elvitegravir prevladujoča vrsta v plazmi in je predstavljal ~94 % cirkulirajoče radioaktivnosti. Aromatski in alifatski presnovki hidroksilacije ali presnovki glukuronidacije so prisotni v zelo nizkih ravneh, kar kaže na znatno nižjo protivirusno aktivnost proti HIV-1 in ne prispeva k splošni protivirusni aktivnosti elvitegravirja.

Kobicistat se presnavlja z oksidacijo, v kateri posredujeta (glavni) CYP3A in (manj pomembni) CYP2D6, in se ne glukuronidira. Po peroralnem dajanju [¹⁴C]kobicistata je bilo 99 % cirkulirajoče radioaktivnosti v plazmi nespremenjeni kobicistat.

Študije *in vitro* kažejo, da emtricitabin ne zavira humanih encimov CYP. Po dajanju [¹⁴C]emtricitabina so celotni odmerek emtricitabina izolirali iz urina (~ 86 %) in blata (~ 14 %). 13 % odmerka so izolirali v urinu kot tri domnevne presnovke. Biotransformacija emtricitabina vključuje oksidacijo tiolnega dela molekule, pri čemer nastanejo 3'-sulfoksid diastereomere (~9 % odmerka) in konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastane 2'-O-glukuronid (~4 % odmerka). Drugi presnovki niso bili opredeljeni.

Presnova je glavna pot izločanja tenofoviralafenamid pri ljudeh in predstavlja > 80 % peroralnega odmerka. Študije *in vitro* so pokazale, da se tenofoviralafenamid presnavlja v tenofovir (glavni presnovek) s pomočjo kathepsina A v PBMC (vključno z limfociti in drugimi ciljnim celicami HIV) in makrofagih ter s karboksilesterazo-1 v hepatocitih. *In vivo* se tenofoviralafenamid hidrolizira v celicah v tenofovir (glavni presnovek), ki se fosforilizira v aktivni presnovek tenofovir difosfat. V kliničnih študijah pri ljudeh je 10 mg peroralni odmerek tenofoviralafenamid v zdravilu Genvoya v PBMC povzročil > 4-krat višje koncentracije tenofovir difosfata in > 90 % nižje koncentracije tenofovirja v plazmi v primerjavi z 245 mg peroralnim odmerkom dizoproksiltenofovirata (v obliki fumarata) v E/C/F/TDF.

In vitro se tenofoviralafenamid ne presnavlja s CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6. Tenofoviralafenamid se minimalno presnavlja s CYP3A4. Po sočasnem dajanju z efavirenzom, testnim zmernim induktorjem CYP3A, ni bilo značilnega vpliva na izpostavljenost

tenofoviralafenamidu. Po dajanju tenofoviralafenamid je plazemska [¹⁴C]-radioaktivnost pokazala od časa odvisni profil, pre tem je bil tenofoviralafenamid najbolj zastopana vrsta radioaktivnosti v prvih nekaj urah in sečna kislina v preostalem obdobju.

Izločanje

Po peroralni uporabi [¹⁴C]elvitegravirja/ritonavirja so 94,8 % odmerka izolirali iz blata, kar je v skladu s hepatobiliarnim izločanjem elvitegravirja; 6,7 % danega odmerka so izolirali iz urina. Mediani končni razpolovni čas elvitegravirja v plazmi po uporabi E/C/F/TDF je približno 12,9 ur.

Po peroralni uporabi [¹⁴C]kobicistata so 86 % in 8,2 % odmerka izolirali iz blata oz. urina. Mediani končni razpolovni čas kobicistata v plazmi po uporabi E/C/F/TDF je približno 3,5 ure in povezane izpostavljenosti kobicistatu povzročijo elvitegravir C_{trough}, ki je približno 10-krat nad IC₉₅, prilagojen za vezavo na protein, za divji tip virusa HIV-1.

Emtricitabin se primarno izloča preko ledvic – celoten odmerek se izolira iz urina (približno 86 %) in iz blata (približno 14 %). 13 % odmerka emtricitabina je iz urina izoliranega v obliki treh presnovkov. Sistemske očistke emtricitabina je v povprečju 307 ml/min. Po peroralni uporabi zdravila je razpolovni čas izločanja emtricitabina približno 10 ur.

Ledvično izločanje nespremenjenega tenofoviralafenamida je manj pomembna pot z < 1 % odmerka, izločenega v urinu. Tenofoviralafenamid se pretežno izloča po presnovi v tenofovir.

Tenofoviralafenamid in tenofovir imata mediani razpolovni čas v plazmi 0,51 oz. 32,37 ur. Tenofovir se iz telesa izloča z ledvicami s pomočjo glomerularne filtracije in aktivnega tubularnega izločanja.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Starost, spol in etnična pripadnost

Za elvitegravir, ojačan s kobicistatom, kobicistat, emtricitabin ali tenofoviralafenamid ni bilo identificirane klinično pomembne farmakokinetične razlike glede na spol ali etnično pripadnost.

Izpostavljenosti elvitegravirju, kobicistatu, emtricitabinu, tenofovirju in tenofoviralafenamidu, ki jih je doseglo 24 mladostnikov, starih 12 do < 18 let, ki so prejeli zdravilo Genvoya v študiji GS-US-292-0106, so bile podobne izpostavljenostim, doseženim pri predhodno nezdravljenih odraslih po dajanju zdravila Genvoya (preglednica 5).

Preglednica 5: Farmakokinetika elvitegravirja, kobicistata, emtricitabina, tenofovirja in tenofoviralafenamida pri mladostnikih in odraslih, ki se predhodno niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili

	Mladostniki, stari 12 do < 18 let, ≥ 35 kg					Odrasli				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	EVG ^c	COBI ^c	FTC ^c	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•h/ml)	23.840,1 (25,5)	8.240,8 (36,1) ^b	14.424, 4 (23,9)	242,8 ^c (57,8)	275,8 (18,4)	22.797,0 (34,7)	9.459,1 (33,9)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	2.229,6 (19,2)	1.202,4 (35,0)	2.265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2.113,1 (33,7)	1.450,3 (28,4)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	300,8 (81,0)	25,0 (180,0) ^d	102,4 (38,9) ^b	n/v	10,0 (19,6)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	n/v	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = kobicistat; FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralafenamidijev fumarat; TFV = tenofovir
n/v = ne velja

Podatki so predstavljeni kot povprečje (% CV).

a n = 24 mladostnikov

b n = 23 mladostnikov

c AUC_{last}

d n = 15 mladostnikov

e n = 19 odraslih

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

Povprečne izpostavljenosti elvitegravirju, kobicistatu, emtricitabinu, tenofovirju in tenofoviralfenamidu, ki so jih dosegli otroci, stari 8 do < 12 let (> 25 kg; n = 23), ki so prejeli zdravilo Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg v študiji GS-US-292-0106, so bile višje (20 do 80 %) od povprečnih izpostavljenosti, doseženih pri odraslih (preglednica 6).

Preglednica 6: Farmakokinetika elvitegravirja, kobicistata, emtricitabina, tenofovirja in tenofoviralfenamida pri otrocih (starih od 8 do < 12 let, > 25 kg) in odraslih z virološko supresijo

	Otroci, stari 8 do < 12 let, > 25 kg					Odrasli				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^a	TFV ^a	EVG ^e	COBI ^e	FTC ^e	TAF ^f	TFV ^f
AUC _{tau} (ng•h/ml)	33.813,9 (57,8) ^b	15.890, 7 (51,7) ^c	20.629, 2 (18,9) ^b	332,9 ^d (44,8)	440,2 (20,9)	22.797,0 (34,7)	9.459,1 (33,9)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	3.055,2 (38,7)	2.079,4 (46,7)	3.397,4 (27,0)	313,3 (61,2)	26,1 (20,8)	2.113,1 (33,7)	1.450,3 (28,4)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	370,0 (118,5)	96,0 (168,7)	114,9 (24,1)	n/v	15,1 (24,9)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	n/v	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = kobicistat; FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamidijev fumarat; TFV = tenofovir
n/v = ne velja

Podatki so predstavljeni kot povprečje (% CV).

a n = 23 otrok

b n = 22 otrok

c n = 20 otrok

d AUC_{last}

e n = 19 odraslih

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

Povprečne izpostavljenosti elvitegravirju, kobicistatu, emtricitabinu, tenofovirju in tenofoviralfenamidu, ki so jih dosegli otroci, stari ≥ 2 leti (od ≥ 14 do < 25 kg; n = 27), ki so prejeli zdravilo Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg v študiji GS-US-292-0106, so bile na splošno višje (manj kot 2-krat) od povprečnih izpostavljenosti, doseženih pri odraslih, ki so prejeli odmerek zdravila Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (preglednica 7).

Preglednica 7: Farmakokinetika elvitegravirja, kobicistata, emtricitabina, tenofovirja in tenofoviralfenamida pri otrocih (starih ≥ 2 leti, od ≥ 14 do < 25 kg) in odraslih z virološko supresijo

	Otroci, stari ≥ 2 leti, od ≥ 14 do < 25 kg					Odrasli				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG ^a	COBI ^a	FTC ^a	TAF ^a	TFV ^a	EVG ^g	COBI ^g	FTC ^g	TAF ^h	TFV ^h
AUC _{tau} (ng•h/ml)	33.245,6 (46,6) ^b	14.485,2 (49,5) ^d	19.468,1 (28,9)	327,8 ^f (59,5)	334,9 (22,9)	22.797,0 (34,7)	9.459,1 (33,9)	11.714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C _{max} (ng/ml)	3.297,2 (52,2)	1.525,5 (51,7)	3.007,4 (37,8)	286,6 (72,2)	19,6 (24,1)	2.113,1 (33,7)	1.450,3 (28,4)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C _{tau} (ng/ml)	277,5 (80,5) ^c	23,0 (100,2) ^e	82,5 (32,1)	n/v	11,4 (23,2)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	n/v	10,6 (28,5)

EVG = elvitegravir; COBI = kobicistat; FTC = emtricitabin; TAF = tenofoviralfenamidijev fumarat; TFV = tenofovir
n/v = ne velja

Podatki so predstavljeni kot povprečje (% CV).

a n = 27 otrok

b n = 24 otrok

c n = 22 otrok

d n = 21 otrok

e n = 18 otrok

f AUC_{last}
g n = 19 odraslih
h n = 539 (TAF) ali 841 (TFV) odraslih

Ledvična okvara

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih elvitegravirja, kobicistata, tenofoviralaafenamida ali tenofovirja med zdravimi osebami in bolniki s hudo ledvično okvaro (ocenjeni CrCl ≥ 15 ml/min in < 30 ml/min) v študiji 1. faze z elvitegravirjem, ojačanim s kobicistatom, oz. s tenofoviralaafenamidom, niso opazili. V ločeni študiji 1. faze samo z emtricitabinom je bila povprečna sistemska izpostavljenost emtricitabinu večja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (ocenjeni CrCl < 30 ml/min) ($33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) kot pri preskušancih z normalnim delovanjem ledvic ($11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Učinkovitost in varnost zdravila Genvoya pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (ocenjeni CrCl ≥ 15 ml/min in < 30 ml/min) nista bili dokazani.

Izpostavljenosti emtricitabinu in tenofovirju pri 12 bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min) na kronični hemodializi, ki so prejeli zdravilo Genvoya v študiji GS-US-292-1825, so bile značilno večje kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki elvitegravirja, kobicistata ali tenofoviralaafenamida v primerjavi s tistimi z normalnim delovanjem ledvic. Novih varnostnih vprašanj pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na kronični hemodializi, ki so prejeli zdravilo Genvoya, niso prepoznali (glejte poglavje 4.8).

Farmakokinetičnih podatkov o elvitegravirju, kobicistatu, emtricitabinu in tenofoviralaafenamidu pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ocenjeni CrCl < 15 ml/min), ki niso na kronični hemodializi, ni. Varnosti elvitegravirja, kobicistata, emtricitabina in tenofoviralaafenamida pri teh bolnikih niso dokazali.

Jetrna okvara

Elvitegravir in kobicistat v glavnem presnavljajo in izločajo jetra. Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (stopnje B po Child-Pughu) brez okužbe z virusom HIV-1 so izvedli farmakokinetično študijo elvitegravirja, okrepljenega s kobicistatom. Klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih elvitegravirja ali kobicistata med bolniki z zmerno jetrno okvaro in preskušanci z normalnim delovanjem jeter niso opazili. Učinka hude jetrne okvare (stopnje C po Child-Pughu) na farmakokinetiko elvitegravirja ali kobicistata niso proučevali.

Farmakokinetičnih lastnosti emtricitabina pri bolnikih z jetrno okvaro niso proučevali, vendar jetrni encimi emtricitabina ne presnavljajo v pomembnem obsegu, zato je vpliv jetrne okvare verjetno omejen.

Klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki tenofoviralaafenamid ali njegovega presnovka tenofovirja pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro niso opazili. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro so skupne plazemske koncentracije tenofoviralaafenamida in tenofovirja nižje kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Po popravku za vezavo na beljakovine pa je plazemska koncentracija nevezanega (prostega) tenofoviralaafenamida pri bolnikih s hudo jetrno okvaro primerljiva s tisto pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

Sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C

Farmakokinetične lastnosti emtricitabina in tenofoviralaafenamida pri bolnikih s hkratno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C niso v celoti ovrednotili. Omejeni podatki populacijske farmakokinetične analize (n = 24) so pokazali, da sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali C nima klinično pomembnega učinka na izpostavljenost okrepljenemu elvitegravirju.

Nosečnost in poporodno obdobje

Rezultati, o katerih so poročali iz prospektivne študije (IMPAACT P1026s), so pokazali, da je zdravljenje z režimi, ki vsebujejo kobicistat in elvitegravir, med nosečnostjo povzročilo manjše izpostavljenosti elvitegravirju in kobicistatu (preglednica 8).

Preglednica 8: Spremembe farmakokinetičnih parametrov iz študije IMPAACT P1026s za elvitegravir in kobicistat pri ženskah, ki so prejemale režime s kobicistatom in elvitegravirjem v drugem in tretjem trimestru nosečnosti, v primerjavi z sparjenimi podatki iz poporodnega obdobja

Primerjava s sparjenimi poporodnimi podatki, n	Povprečni % spremembe farmakokinetičnih parametrov za elvitegravir ^a			Povprečni % spremembe farmakokinetičnih parametrov za kobicistat ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ 24 % ^b	↓ 8 %	↓ 81 % ^b	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 60 % ^b
3T/PP, n = 24	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 89 % ^b	↓ 59 % ^b	↓ 38 % ^b	↓ 76 % ^b

2T = drugi trimester; 3T = tretji trimester; PP = poporodno obdobje

a sparjene primerjave

b $P < 0,10$ v primerjavi s poporodnim obdobjem

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Elvitegravir je bil negativen v bakterijskem testu mutagenosti *in vitro* (Amesov test) in negativen v testu podganjih mikronukleusov *in vivo* pri odmerkih do 2.000 mg/kg. V testu kromosomske aberacije *in vitro* je bil elvitegravir negativen z aktivacijo presnove, vendar pa so brez aktivacije opazili dvoumen odziv.

V običajnih testih genotoksičnosti kobicistat ni bil mutagen ali klastogen. Študije pri kuncih *ex vivo* in pri psih *in vivo* kažejo, da ima kobicistat nizek potencial za podaljšanje intervala QT in da lahko nekoliko podaljša interval PR ter zmanjša delovanje levega prekata pri koncentracijah, ki so vsaj 11-krat višje kot izpostavljenost pri človeku ob priporočenem dnevnem odmerku 150 mg. V klinični študiji pri človeku s 35 zdravimi osebami ehokardiogrami, opravljeni ob začetku in po vsaj 15-dnevem prejemanju 150 mg kobicistata enkrat dnevno ne kažejo klinično pomembnih sprememb delovanja levega prekata.

Študije vpliva kobicistata na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso pokazale učinka na parametre parjenja, plodnosti, nosečnosti in plod. Vendar pa so pri podganah opazili večjo izgubo po ugnezditvi in manjšo telesno maso plodov, povezano z značilnimi zmanjšanimi materine telesne mase s 125 mg/kg/dan.

Predklinični podatki za emtricitabin na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Elvitegravir, kobicistat in emtricitabin so pokazali majhen kancerogeni potencial pri miših in podganah.

Predklinične študije tenofoviralafenamida pri podganah in psih so pokazale, da sta primarna ciljna organa toksičnosti kosti in ledvice. Toksičen vpliv na kosti so opazili kot zmanjšano mineralno gostoto kosti pri podganah in psih pri izpostavljenosti tenofovirju, ki so bile vsaj štirikrat večje kot izpostavljenost, pričakovana pri dajanju zdravila Genvoya. Minimalna infiltracija histiocitov je bila prisotna v očesu psov pri izpostavljenosti tenofoviralafenamidu in tenofovirju, ki je bila približno 4-krat oz. 17-krat večja od pričakovane po dajanju zdravila Genvoya.

V običajnih testih genotoksičnosti tenofoviralafenamid ni bil mutagen ali klastogen.

Zaradi manjše izpostavljenosti tenofovirju pri podganah in miših po dajanju tenofoviralafenamida v primerjavi z dizoproksiltenofoviratom so študije kancerogenosti in peri- ter postnatalne študije pri podganah izvedli samo z dizoproksiltenofoviratom. V običajnih študijah kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja se ni pokazalo posebno tveganje za človeka. Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso pokazale učinkov na parjenje, plodnost, nosečnost ali plod. Vendar pa je dizoproksiltenofovirat zmanjšal indeks viabilnosti in telesno maso mladičev v peri- in postnatalni študiji toksičnosti pri odmerkih, toksičnih za mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza (v obliki laktoze monohidrata)
mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat
hidroksipropilceluloza (E463)
silicijev dioksid (E551)
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat

Filmska obloga

polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
polietilenglikol (E1521)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)
indigotin (E132) (samo tablete zdravila Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg)
črni železov oksid (E172) (samo tablete zdravila Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenko shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), s polipropilensko, za otroke varno zaporko z neprekinjeno nitko, obloženo z indukcijsko aktivirano aluminijasto folijo, ki vsebuje 30 filmsko obloženih tablet. Vsaka plastenka vsebuje silikagelsko sušilno sredstvo in poliestrsko vato.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: škatle z 1 plastenko s po 30 filmsko obloženimi tabletami in škatle s po 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. november 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 17. september 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

OZNAČEVANJE NA PLASTENKI IN ŠKATLI

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg elvitegravirja, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in tenofoviralfenamidjev fumarat v količini, ki ustreza 10 mg tenofoviralfenamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo, za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
30 tablet

90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet
90 (3 plastenke po 30) tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. **Plastenko shranjujte tesno zaprto.**

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1061/001 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1061/002 90 (3 platenke po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg [samo na zunanji ovojnini]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. [samo na zunanji ovojnini]

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {številka}
SN {številka}
NN {številka}
[samo na zunanji ovojnini]

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

OZNAČEVANJE NA PLASTENKI IN ŠKATLI

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg elvitegravirja, 90 mg kobicistata, 120 mg emtricitabina in tenofoviralfenamidjev fumarat v količini, ki ustreza 6 mg tenofoviralfenamida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo, za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
30 tablet

90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet
90 (3 plastenke po 30) tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. **Plastenko shranjujte tesno zaprto.**

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1061/003 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1061/004 90 (3 platenke po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg [samo na zunanji ovojnini]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. [Samo na zunanji ovojnini]

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {številka}
SN {številka}
NN {številka}
[samo na zunanji ovojnini]

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Genvoya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Genvoya
3. Kako jemati zdravilo Genvoya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Genvoya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Če je bilo zdravilo Genvoya predpisano vašemu otroku, se vse informacije v tem navodilu za uporabo nanašajo na vašega otroka (v tem primeru berite »vaš otrok« namesto »vi«).

1. Kaj je zdravilo Genvoya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Genvoya vsebuje štiri učinkovine:

- **elvitegravir**, protiretrovirusno zdravilo, znano kot zaviralec integraze
- **kobicistat**, ojačevalec učinkov elvitegravirja
- **emtricitabin**, protiretrovirusno zdravilo, znano kot zaviralec nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI- *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*)
- **tenofoviralfenamid**, protiretrovirusno zdravilo, znano kot zaviralec nukleotidne reverzne transkriptaze (NtRTI- *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*)

Zdravilo Genvoya je ena sama tableta za **zdravljenje okužbe z virusom človeške imunske pomanjkljivosti 1 (HIV-1)** pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti in več, s telesno maso vsaj 14 kg.

Zdravilo Genvoya zmanjša količino virusa HIV v vašem telesu. S tem se vaš imunski sistem izboljša in zmanjša se tveganje za razvoj bolezni, povezanih z okužbo s HIV.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Genvoya

Ne jemljite zdravila Genvoya

- Če ste alergični na **elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofoviralfenamid** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 tega navodila).
- Če jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - **alfuzosin** (uporablja se za zdravljenje povečanja prostate)
 - **dabigatran** (uporablja se za preprečevanje in zdravljenje krvnih strdkov)

- **amiodaron, kinidin** (uporabljata se za zdravljenje nepravilnega srčnega utripa)
- **karbamazepin, fenobarbital, fenitoin** (uporabljajo se za preprečevanje epileptičnih napadov)
- **rifampicin** (uporablja se za preprečevanje in zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb)
- **dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin** (uporabljajo se za zdravljenje glavobolazaradi migrene)
- **cisaprid** (uporablja se za lajšanje nekaterih želodčnih težav)
- **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*, zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi) ali zdravila, ki jo vsebujejo.
- **lomitapid, lovastatin, simvastatin** (uporabljajo se za nižanje holesterola v krvi)
- **lurasidon, pimozid** (uporabljata se za zdravljenje nenormalnih misli ali občutkov)
- **sildenafil** (ko se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije – boleznj pljuč, ki otežuje dihanje)
- peroralno uporabljen **midazolam, triazolam** (uporabljata se kot pomoč pri spanju in/ali za lajšanje tesnobe)

→ Če to velja za vas, **ne jemljite zdravila Genvoya in o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri jemanju zdravila Genvoya morate ostati pod zdravniškim nadzorom.

To zdravilo ne ozdravi okužbe z virusom HIV. Med jemanjem zdravila Genvoya se lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV.

Pred začetkom jemanja zdravila Genvoya se posvetujte z zdravnikom:

- Če imate težave z jetri ali jetrne bolezni v zdravstveni zgodovini, vključno s hepatitisom. Pri bolnikih z jetrnimi boleznimi, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja povečano tveganje za pojav hudih in potencialno usodnih jetrnih zapletov. Če ste okuženi s hepatitisom B, bo zdravnik skrbno razmislil o najboljšem režimu zdravljenja za vas.

Če imate okužbo s hepatitisom B, se lahko težave z jetri poslabšajo, ko prenehate jemati zdravilo Genvoya. Pomembno je, da zdravila Genvoya ne prenehate jemati, ne da bi se pogovorili z zdravnikom: glejte poglavje 3, *Ne prenehajte jemati zdravila Genvoya.*

- Če imate bolezen ledvic ali če testi pokažejo težave z ledvicami. Zdravnik bo morda ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Genvoya in med njim naročil krvne preiskave za spremljanje delovanja vaših ledvic.

Med jemanjem zdravila Genvoya

Ko začnete jemati zdravilo Genvoya, bodite pozorni na:

- znake vnetja ali okužbe
- bolečine, togost sklepov ali težave s kostmi

→ Če opazite katerega od teh simptomov, takoj obvestite zdravnika. Za več informacij glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki.*

Obstaja možnost, da se vam po dolgotrajnem jemanju zdravila Genvoya pojavijo težave z ledvicami (glejte *Opozorila in previdnostni ukrepi*).

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let ali s telesno maso manj kot 14 kg, ne glede na starost. Uporabe zdravila Genvoya pri otrocih, mlajših od 2 let ali s telesno maso manj kot 14 kg še niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Genvoya

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Genvoya lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili. To lahko posledično vpliva na količino zdravila Genvoya ali drugih zdravil v vaši krvi. Zato ima lahko zdravilo manjši učinek ali pa se poslabšajo neželeni učinki. V nekaterih primerih bo moral zdravnik prilagoditi vaš odmerek ali opraviti preiskave količin v krvi.

Zdravila, ki jih ne smete nikoli uporabljati skupaj z zdravilom Genvoya:

- **alfuzosin** (uporablja se za zdravljenje povečanja prostate)
- **amiodaron, kinidin** (uporabljata se za zdravljenje nepravilnega srčnega utripa)
- **karbamazepin, fenobarbital, fenitoin** (uporabljajo se za preprečevanje epileptičnih napadov)
- **dabigatran** (uporablja se za preprečevanje in zdravljenje krvnih strdkov)
- **rifampicin** (uporablja se za preprečevanje in zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb)
- **dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin** (uporabljajo se za zdravljenje glavobola zaradi migrene)
- **cisaprid** (uporablja se za lajšanje nekaterih želodčnih težav)
- **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*, zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja pri depresiji in tesnobi) ali zdravila, ki jo vsebujejo.
- **lomitapid, lovastatin, simvastatin** (uporabljajo se za nižanje holesterola v krvi)
- **lurasidon, pimozid** (uporabljata se za zdravljenje nenormalnih misli ali občutkov)
- **sildenafil** (ko se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije – bolezni pljuč, ki otežuje dihanje)
- peroralno uporabljen **midazolam, triazolam** (uporabljata se kot pomoč pri spanju in/ali za lajšanje tesnobe)

→ Če jemljete katero od teh zdravil, **ne jemljite zdravila Genvoya in takoj obvestite svojega zdravnika.**

Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe s hepatitisom B:

Zdravila Genvoya ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo:

- **tenofoviralfenamid**
- **dizoproksiltenofovirat**
- **lamivudin**
- **dipivoksiladefovir**

→ Če jemljete katero od teh zdravil, **obvestite svojega zdravnika.**

Druge vrste zdravil:

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete:

- **antimikotike**, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb, kot so:
 - ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol in flukonazol
- **antibiotike**, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb, vključno s tuberkulozo, ki vsebujejo:
 - rifabutin, klaritromicin in telitromicin
- **antidepresive**, ki se uporabljajo za zdravljenje depresije:
 - zdravila, ki vsebujejo trazodon ali escitalopram

- **sedative in hipnotike**, ki se uporabljajo za zdravljenje tesnobe:
 - buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem in lorazepam
 - **imunosupresive**, ki se uporabljajo za nadzor imunskega odziva telesa po presaditvi, kot so:
 - ciklosporin, sirolimus in takrolimus
 - **kortikosteroide**, vključno z:
 - betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom, triamcinolonom

Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje alergij, astme, vnetnih črevesnih bolezni, vnetnih bolezni kože, oči, sklepov in mišic ter drugih vnetnih bolezni. Ta zdravila se na splošno jemljejo peroralno, inhalirajo, injicirajo ali nanesejo na kožo ali v oči. Kadar ni mogoče uporabiti drugih zdravil, se lahko uporabljajo le po zdravniškem pregledu in ob natančnem zdravniškem spremljanju zaradi možnosti pojava neželenih učinkov, povezanih s kortikosteroidi.
 - **zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje sladkorne bolezni:**
 - metformin
 - **kontracepcijske tablete**, ki se uporabljajo za preprečevanje nosečnosti
 - **zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije**, ki se uporabljajo za zdravljenje impotence, kot so:
 - sildenafil, tadalafil in vardenafil
 - **zdravila za srce**, kot so:
 - digoksin, dizopiramid, flekainid, lidokain (za injiciranje), meksiletin, propafenon, metoprolol, timolol, amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin in verapamil
 - **zdravila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije:**
 - bosentan in tadalafil
 - **antikoagulante**, ki se uporabljajo za preprečevanje in zdravljenje krvnih strdkov, kot so:
 - apiksaban, edoksaban, rivaroksaban in varfarin
 - **bronhodilatatorje**, ki se uporabljajo za zdravljenje astme in drugih težav, povezanih s pljuči:
 - salmeterol
 - **zdravila za nižanje holesterola**, kot sta:
 - atorvastatin in pitavastatin
 - **zdravila za zdravljenje protina:**
 - kolhicin
 - **antitrombotike**, ki se uporabljajo za zmanjšanje tveganja krvnih strdkov, kot je:
 - klopidogrel
 - **zdravila ali prehranska dopolnila, ki vsebujejo minerale (kot so magnezij, aluminij, kalcij, železo, cink)**, kot so:
 - mineralna dopolnila, vitamini (vključno z multivitamini), antacidi in laksativi
- Če jemljete zdravila, prehranska dopolnila, antacide ali laksative, ki vsebujejo minerale (kot so as magnezij, aluminij, kalcij, železo, cink), jih vzemite vsaj 4 ure pred zdravilom Genvoya ali najmanj 4 ure po tem.

→ **Povejte svojemu zdravniku, če jemljete ta ali katera koli druga zdravila.** Ne prekinite zdravljenja brez posvetovanja z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- **Takoj obvestite zdravnika, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev.** Nosečnice zdravila Genvoya ne smejo jemati. Količina tega zdravila v vaši krvi se lahko med nosečnostjo zmanjša in prepreči njegovo pravilno delovanje.
- Med jemanjem zdravila Genvoya **morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.**
- **Med zdravljenjem z zdravilom Genvoya ne dojite.** To je zato, ker nekatere učinkovine tega zdravila prehajajo v materino mleko. Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka. Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.**

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Genvoya lahko povzroči omotičnost. Če se vam med zdravljenjem z zdravilom Genvoya pojavlja omotičnost, ne vozite avtomobila, ne kolesarite in ne upravljajte orodij ali strojev.

Zdravilo Genvoya vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Genvoya vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

→ Če kar koli od navedenega velja za vas, **se pred jemanjem zdravila Genvoya posvetujte z zdravnikom.**

3. Kako jemati zdravilo Genvoya

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Obstajata dve jakosti tablet zdravila Genvoya. Zdravnik vam bo predpisal tablete, ki ustrezajo vaši starosti in telesni masi.

Priporočeni odmerek je:

Odrasli, mladostniki in otroci s telesno maso vsaj 25 kg: ena tableta vsak dan s hrano (ena 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tableta)

Otroci, stari 2 leti in več, s telesno maso vsaj 14 kg, vendar manj kot 25 kg: ena tableta vsak dan s hrano (ena 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tableta)

Zaradi grenkega okusa se priporoča, da tablet ne žvečite ali drobite.

Če tablete ne morete pogoltniti cele, jo lahko prepolovite. Vzemite obe polovici tablete eno za drugo, da prejmete celoten odmerek. Prepolovljenih tablet ne shranjujte.

Razdelilna zareza na 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tableti je namenjena samo lažjemu prelomu tablete, če je otrok ne more pogoltniti cele.

Vedno vzemite odmerek, ki vam ga je priporočil zdravnik. Tako boste zagotovili polno učinkovitost vašega zdravila in zmanjšali možnost razvoja odpornosti na zdravljenje. Ne spreminjajte odmerka, razen če vam to naroči zdravnik.

Antacidov ali multivitaminskih dopolnil ne jemljite hkrati z zdravilom Genvoya. Če jemljete zdravila, prehranska dopolnila, antacide ali laksative, ki vsebujejo minerale (kot so magnezij, aluminij, kalcij, železo, cink), jih vzemite vsaj 4 ure pred uporabo zdravila Genvoya ali najmanj 4 ure po tem.

Če ste na dializi, vzemite svoj dnevni odmerek zdravila Genvoya po končani dializi.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Genvoya, kot bi smeli

Če ste pomotoma zaužili odmerek zdravila Genvoya, višji od priporočenega, obstaja povečano tveganje za pojav možnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4, *Možni neželeni učinki*).

Takoj se posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite najbližjo urgentno ambulanto. S seboj imejte platenko tablet, da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Genvoya

Pomembno je, da ne pozabite vzeti odmerka zdravila Genvoya.

Če ste pozabili vzeti odmerek:

- **Če to opazite v roku 18 ur od časa**, ko zdravilo Genvoya običajno vzamete, morate tableto vzeti čim prej. Tableto vedno vzemite s hrano. Nato vzemite naslednji odmerek z obrokom ob svojem običajnem času.
- **Če to opazite po 18 urah ali več** od časa, ko običajno vzamete zdravilo Genvoya, pozabljenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek s hrano ob svojem običajnem času.

Če bruhate manj kot 1 uro po zaužitju zdravila Genvoya, vzemite še eno tableto s hrano.

Ne prenehajte jemati zdravila Genvoya

Ne prenehajte jemati zdravila Genvoya, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Prenehanje jemanja zdravila Genvoya lahko resno vpliva na vaš odziv na prihodnje zdravljenje. Če zaradi katerega koli razloga prenehate jemati zdravilo Genvoya, se pogovorite s svojim zdravnikom, preden začnete ponovno jemati tablete zdravila Genvoya.

Ko se vaše zaloge zdravila Genvoya manjšajo, si ga priskrbite pri svojem zdravniku ali farmacevtu. To je zelo pomembno, ker se lahko količina virusa začne večati že po kratki prekinitvi uporabe zdravila. Nato bo morda obolenje še težje zdraviti.

Če ste okuženi tako z virusom HIV kot s hepatitisom B, je še zlasti pomembno, da ne prenehate z zdravljenjem z zdravilom Genvoya, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Morda bodo pri vas potrebne krvne preiskave še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih z napredovalim obolenjem jeter ali cirozo prenehanje zdravljenja ni priporočljivo, saj lahko to povzroči poslabšanje hepatitisa, ki je lahko življenjsko nevarno.

→ **Nemudoma obvestite zdravnika** o vsakem novem ali nenavadnem simptomu po tem, ko ste prenehali z zdravljenjem, še posebej o simptomih, ki jih povezujete z okužbo s hepatitisom B.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni resni neželeni učinki: takoj obvestite svojega zdravnika

- **Vsakršen znak vnetja ali okužbe.** Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS-om) in oportunističnimi okužbami v zdravstveni zgodovini (okužbe, ki se pojavijo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom), se lahko znaki in simptomi vnetja zaradi prejšnjih okužb pojavijo kmalu po začetku zdravljenja HIV. Prevladuje mnenje, da ti simptomi nastanejo zaradi izboljšanja imunskega odziva telesa, ki telesu omogoča, da se bori proti okužbam, ki so lahko prisotne brez očitnih simptomov.

- Po začetku jemanja zdravil za okužbo s HIV se lahko pojavijo tudi **avtoimunske bolezni**, ko imunski sistem napada zdravo telesno tkivo. Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Bodite pozorni na kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, kot so:
 - oslabeledost mišic
 - oslabeledost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se premika proti trupu
 - razbijanje srca (*palpitacije*), tresavica ali hiperaktivnost

→ Če opazite zgoraj opisane neželene učinke, takoj obvestite svojega zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- občutek siljenja na bruhanje (*navzea*)

Pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri največ 1 do 10 bolnikov)

- nenavadne sanje
- glavobol
- omotičnost
- driska
- bruhanje
- bolečine v trebuhu
- vetrovi (*flatulenca*)
- izpuščaj
- utrujenost (*izčrpanost*)

Občasni neželeni učinki

(pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nizko število rdečih krvnih celic (*anemija*)
- samomorilne misli in poskus samomora (pri bolnikih, ki so že imeli depresijo ali težave z duševnim zdravjem), depresija
- prebavne motnje, ki privedejo do slabega počutja po zaužitem obroku (*dispepsija*)
- oteklost obraza, ustnic, jezika ali grla (*angioedem*)
- srbečica (*pruritus*)
- koprivnica (*urtikarija*)

→ Če postane kateri koli od teh neželenih učinkov resen, obvestite svojega zdravnika.

Drugi možni učinki pri zdravljenju HIV

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov je neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

- **Težave s kostmi.** Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirana protiretrovirusna zdravila, kot je zdravilo Genvoya, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana *osteonekroza* (odmiranje kostnega tkiva kot posledica pomanjkanja oskrbe kosti s krvjo). Jemanje te vrste zdravil dolgo časa, jemanje kortikosteroidov, pitje alkohola, zelo šibek imunski sistem in prekomerna telesna masa so lahko nekateri od številnih dejavnikov tveganja za nastanek te bolezni. Znaki osteonekroze so:
 - togost sklepov
 - bolečine (zlasti v kolkih, koljenih in ramenih)
 - težave pri gibanju

→ Če opazite katerega koli od teh simptomov, obvestite svojega zdravnika.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov

v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Genvoya

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake {EXP}. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Genvoya

Učinkovine so elvitegravir, kobicistat, emtricitabin in tenofoviralfenamid.

- Ena 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmsko obložena tableta zdravila Genvoya vsebuje 150 mg elvitegravirja, 150 mg kobicistata, 200 mg emtricitabina in tenofoviralfenamidijev fumarat v količini, ki ustreza 10 mg tenofoviralfenamida.
- Ena 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmsko obložena tableta zdravila Genvoya vsebuje 90 mg elvitegravirja, 90 mg kobicistata, 120 mg emtricitabina in tenofoviralfenamidijev fumarat v količini, ki ustreza 6 mg tenofoviralfenamida.

Druge sestavine zdravila so

Jedro tablete:

Laktoza (v obliki monohidrata), mikrokristalna celuloza (E460), premreženi natrijev karmelozat, hidroksipropilceluloza (E463), silicijev dioksid (E551), natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat.

Filmska obloga:

Polivinil alkohol (E1203), titanov dioksid (E171), polietilen glikol (E1521), smukec (E553b), rumeni železov oksid (E172), indigotin (E132 – samo 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tableta), črni železov oksid (E172 – samo 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tableta).

Izgled zdravila Genvoya in vsebina pakiranja

Zdravilo Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg filmsko obložene tablete so zelene tablete v obliki kapsule z vtisnjnim znakom "GSP" na eni strani in številko "510" na drugi strani.

Zdravilo Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg filmsko obložene tablete so zelene tablete v obliki kapsule z vtisnjnim znakom "GSP" na eni strani in z zarezo na drugi strani.

Zdravilo Genvoya je na voljo v plastenkah po 30 tablet (s silikagelskim sušilnim sredstvom, ki mora ostati v vsebniku zaradi zaščite tablet). Silikagelsko sušilno sredstvo je v posebni vrečici ali vsebniku, ki ga ne smete zaužiti.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj: škatle z 1 plastenko s po 30 filmsko obloženimi tabletami in škatle s po 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženimi tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irski

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.