

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane  
Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 150 mg elwitegrawiru, 150 mg kobicystatu, 200 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 10 mg alafenamidu tenofowiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 58 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 90 mg elwitegrawiru, 90 mg kobicystatu, 120 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 6 mg alafenamidu tenofowiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 35 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane

Zielona tabletkę powlekana w kształcie kapsułki, o wymiarach 19 mm × 8,5 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSP” na jednej stronie tabletki, a na drugiej stronie tabletki z wytłoczoną liczbą „510”.

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletki powlekane

Zielona tabletkę powlekana w kształcie kapsułki, o wymiarach 16 mm × 7 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSP” na jednej stronie tabletki i linią podziału na drugiej stronie tabletki.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Genvoya jest wskazany do stosowania w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) bez jakiegokolwiek znanej mutacji związanej z opornością na klasę inhibitorów integrazy, emtrycytabinę lub tenofowir u dorosłych oraz młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych o masie ciała co najmniej 14 kg.

Patrz punkty 4.2 i 5.1.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

### Dawkowanie

*Dorośli oraz młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg*

Należy przyjmować jedną tabletkę 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg raz na dobę z pożywieniem.

*Dzieci w wieku 2 lat i starsze, o masie ciała co najmniej 14 kg i mniej niż 25 kg*

Należy przyjmować jedną tabletkę 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg raz na dobę z posiłkiem.

Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Genvoya i minęło mniej niż 18 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć produkt Genvoya z pożywieniem i powrócić do poprzedniego schematu dawkowania. Jeżeli pacjent pominął dawkę produktu Genvoya i minęło więcej niż 18 godzin, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Jeśli w ciągu 1 godziny od przyjęcia produktu Genvoya u pacjenta wystąpiły wymioty, powinien on przyjąć kolejną tabletkę.

### Szczególne grupy pacjentów

*Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Genvoya u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 5.1 i 5.2).

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Genvoya u dorosłych i młodzieży (w wieku co najmniej 12 lat, o masie ciała co najmniej 35 kg) z oszacowanym klirensiem kreatyniny (ang. *creatinine clearance*, CrCl)  $\geq 30$  ml/min. Należy przerwać podawanie produktu Genvoya u pacjentów, u których w czasie leczenia oszacowany CrCl zmniejszy się poniżej 30 ml/min (patrz punkt 5.2).

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Genvoya u osób dorosłych ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl  $< 15$  ml/min), przewlekłe hemodializowanych; jednakże ogólnie należy unikać podawania produktu Genvoya u tych pacjentów, ale można go stosować, jeśli uznano, że potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.4 i 5.2). W dniach wykonywania hemodializy, produkt Genvoya należy podawać po zakończeniu hemodializy.

Należy unikać podawania produktu Genvoya u pacjentów z oszacowanym CrCl w zakresie od  $\geq 15$  ml/min do  $< 30$  ml/min lub  $< 15$  ml/min, którzy nie są przewlekłe hemodializowani, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu Genvoya w tych grupach pacjentów.

Brak dostępnych danych dotyczących zaleceń dostosowania dawki u dzieci w wieku poniżej 12 lat z niewydolnością nerek lub u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze schyłkową niewydolnością nerek.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Genvoya u pacjentów z lekkimi (stopień A według klasyfikacji Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (stopień B według klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Produktu Genvoya nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C według klasyfikacji Childa-Pugha); z tego powodu produkt Genvoya nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Genvoya u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała < 14 kg. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Produkt Genvoya należy przyjmować doustnie, raz na dobę, z pożywieniem (patrz punkt 5.2). Ze względu na gorzki smak zaleca się, aby nie żuć ani nie rozgryzać tabletki powlekanej. W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całej tabletki, tabletkę można podzielić na pół i przyjąć obie połowy jedna po drugiej, upewniając się, że cała dawka została przyjęta natychmiast.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Równoczesne podawanie z produktami leczniczymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększone stężenie w osoczu wiąże się z ciężkimi lub zagrażającymi życiu działaniami niepożądanymi. Dlatego nie należy podawać produktu Genvoya równocześnie z produktami leczniczymi, do których między innymi należą (patrz punkty 4.4 i 4.5):

- antagonisty receptora adrenergicznego alfa 1: alfuzosyna
- leki przeciwarrytmiczne: amiodaron, chinidyna
- pochodne sporyszu: dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina
- leki pobudzające perystaltykę przewodu pokarmowego: cyzapryd
- inhibitory reduktazy HMG-CoA: lowastatyna, symwastatyna
- leki modyfikujące stężenie lipidów: lomitapid
- neuroleptyki/leki przeciwpyszotyczne: pimozyd, lurazydon
- inhibitory PDE-5: sylденаfil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego
- leki uspokajające/nasenne: midazolam podawany doustnie, triazolam

Równoczesne podawanie z produktami leczniczymi, które są silnymi induktorami CYP3A z powodu możliwości utraty odpowiedzi wirusologicznej i możliwej oporności na produkt Genvoya. Dlatego nie należy podawać produktu Genvoya równocześnie z produktami leczniczymi, do których między innymi należą (patrz punkty 4.4 i 4.5):

- leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina
- leki przeciwpłatkowe: ryfampicyna
- produkty ziołowe: dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)

Równoczesne podawanie z eteksylanem dabigatranu, substratem glikoproteiny P (P-gp) (patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Pacjenci zakażeni równocześnie HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczeni przeciwretrowirusowo, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie prowadzących do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Genvoya u pacjentów zakażonych równocześnie HIV-1 i wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*, HCV).

Alafenamid tenofowiru wykazuje aktywność przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*, HBV). Przerwanie stosowania produktu Genvoya u pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV może być związane z ciężkim zaostreniem zapalenia wątroby. Pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV, którzy przerwali stosowanie produktu Genvoya, należy ściśle

monitorować zarówno pod względem stanu klinicznego, jak i wyników badań laboratoryjnych, przez co najmniej kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia.

### Choroby wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Genvoya u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też należy ich obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeśli u tych pacjentów wystąpią objawy świadczące o nasileniu choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

### Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

### Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Podczas reaktywacji immunologicznej odnotowano również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak

czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

### Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących produkt Genvoya, lub u których stosowana jest inna terapia przeciwwirusowa, wciąż mogą rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego stan kliniczny tych pacjentów powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją prowadzoną przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób związanych z HIV.

### Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

### Nefrotoksyczność

Po wprowadzeniu do obrotu produktów leczniczych zawierających alafenamid tenofowiru u pacjentów stosujących te produkty zgłaszano przypadki zaburzenia czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek i zaburzenia czynności kanalika bliższego. Nie można wykluczyć ryzyka nefrotoksyczności w wyniku przewlekłej ekspozycji na małe stężenia tenofowiru ze względu na podawanie alafenamidu tenofowiru (patrz punkt 5.3).

Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów przed lub w momencie rozpoczęcia leczenia produktem Genvoya wykonać ocenę czynności nerek, a także, aby kontrolować tę czynność w trakcie leczenia stosownie do stanu klinicznego. U pacjentów, u których wystąpi klinicznie istotne zmniejszenie czynności nerek lub wystąpią dowody na zaburzenia czynności kanalika bliższego, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Genvoya.

### Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekle hemodializowani

Ogólnie należy unikać podawania produktu Genvoya, jednakże można go stosować u osób dorosłych ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl < 15 ml/min), przewlekle hemodializowanych, jeżeli potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem (patrz punkt 4.2). W badaniu produktu Genvoya u pacjentów zakażonych HIV-1 ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl < 15 ml/min), przewlekle hemodializowanych, skuteczność utrzymywała się przez 48 tygodni, jednakże ekspozycja na emtrycytabinę była znacznie większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Chociaż nie zidentyfikowano nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa, to konsekwencje zwiększonego narażenia na emtrycytabinę pozostają niepewne (patrz punkty 4.8 i 5.2).

### Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Nie należy podawać niektórych produktów leczniczych równocześnie z produktem Genvoya (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Produktu Genvoya nie należy podawać równocześnie z innymi przeciwwirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

Produktu Genvoya nie należy podawać równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi alafenamid tenofowiru, dizoproksyl tenofowiru, lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru, które są stosowane w leczeniu zakażenia HBV (patrz punkt 4.5).

### Wymagania dotyczące antykoncepcji

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować hormonalny środek antykoncepcyjny zawierający co najmniej 30 µg etynyloestradiolu i zawierający drospirenon lub norgestymat jako progestagen lub powinny stosować alternatywną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkty 4.5 i 4.6). Należy unikać stosowania produktu Genvoya z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi inne progestageny (patrz punkt 4.5). Oczekuje się, że stężenie drospirenonu w osoczu zwiększy się po jego równoczesnym podaniu z produktem Genvoya oraz zaleca się monitorowanie kliniczne ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii (patrz punkt 4.5).

### Ciąża

Wykazano, że leczenie kobicystatem i elwitegrawirem w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje zmniejszenie ekspozycji na elwitegrawir (patrz punkt 5.2). Stężenie kobicystatu zmniejsza się i może nie zapewniać wystarczającego wzmocnienia. Znaczne zmniejszenie ekspozycji na elwitegrawir może powodować niepowodzenie wirusologiczne i zwiększone ryzyko przeniesienia zakażenia HIV z matki na dziecko. Dlatego terapii produktem Genvoya nie należy rozpoczynać w okresie ciąży, a u kobiet, które zajdą w ciążę w trakcie terapii produktem Genvoya, należy ją zastąpić alternatywnym schematem leczenia (patrz punkt 4.6).

### Dzieci i młodzież

U pacjentów w wieku od 3 do < 12 lat otrzymujących produkt Genvoya przez 48 tygodni w badaniu GS-US-292-0106 (patrz punkty 4.8 i 5.1) zgłaszano zmniejszenie wartości BMD ( $\geq 4\%$ ) kręgosłupa i całego kośćca bez czaszki (TBLH, *ang. total-body-less-head*). Długoterminowy wpływ zmian BMD na wzrost kości, w tym na ryzyko złamań, jest nieznan. Zaleca się wielodyscyplinarne podejście przy wyborze odpowiedniego sposobu monitorowania w okresie leczenia.

### Substancje pomocnicze

Produkt Genvoya zawiera laktozę jednowodną. Tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Produktu Genvoya nie należy podawać równocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Dlatego brak informacji dotyczących interakcji lekowych z innymi produktami przeciwretrowirusowymi (w tym z grupy PI i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy [NNRTI]) (patrz punkt 4.4). Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produktu Genvoya nie należy podawać równocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi alafenamid tenofowiru, tenofowir dizoprosyłu, lamiwudynę lub dipiwoksyl adefowiru, które są stosowane w leczeniu zakażenia HBV.

### Elwitegrawir

Elwitegrawir jest metabolizowany głównie przez CYP3A, a produkty lecznicze, które indukują lub hamują CYP3A mogą wpływać na ekspozycję na elwitegrawir. Równoczesne podawanie produktu Genvoya z produktami leczniczymi, które indukują CYP3A może spowodować zmniejszenie stężenia elwitegrawiru w osoczu i zmniejszenie działania terapeutycznego produktu Genvoya (patrz „Przeciwwskazane do równoczesnego stosowania” i punkt 4.3). Elwitegrawir może potencjalnie indukować CYP2C9 i (lub) indukowalne enzymy glukuronylotransferazy urydynodifosforanu

(ang. *uridine diphosphate glucuronosyltransferase*, UGT); z tego względu może zmniejszyć stężenie substratów tych enzymów w osoczu.

### Kobicystat

Kobicystat jest silnym inhibitorem CYP3A oraz jest również substratem CYP3A. Kobicystat jest również słabym inhibitorem CYP2D6 i jest metabolizowany w mniejszym stopniu przez CYP2D6. Produkty lecznicze, które hamują CYP3A, mogą zmniejszać klirens kobicystatu, co powoduje zwiększenie stężenia kobicystatu w osoczu. Produkty lecznicze, których czynne metabolity powstają z udziałem CYP3A, mogą powodować zmniejszenie stężeń tych czynnych metabolitów w osoczu.

Produkty lecznicze, które są wysoce zależne od metabolizmu CYP3A i odznaczają się wysokiego stopnia metabolizmem pierwszego przejścia, są najbardziej podatne na znaczne zwiększenie ekspozycji, gdy są równocześnie podawane z kobicystatem (patrz „Przeciwwskazane do równoczesnego stosowania” i punkt 4.3).

Kobicystat jest inhibitorem następujących białek transportujących: P-gp, białko oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP), polipeptyd transportujący aniony organiczne (ang. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1 i OATP1B3. Równoczesne podawanie z produktami leczniczymi, które są substratami P-gp, BCRP, OATP1B1 i OATP1B3, może powodować zwiększenie stężenia tych produktów w osoczu.

### Emtrycytabina

Przeprowadzone *in vitro* oraz kliniczne badania farmakokinetyczne interakcji lekowych wykazały, że potencjał pośredniczonych przez CYP interakcji emtrycytabiny z innymi produktami leczniczymi jest niewielki. Równoczesne podawanie emtrycytabiny z produktami leczniczymi, które są eliminowane poprzez aktywne wydzielanie kanalikowe, może spowodować zwiększenie stężenia emtrycytabiny i (lub) równocześnie podawanego produktu leczniczego. Produkty lecznicze, które obniżają czynność nerek, mogą spowodować zwiększenie stężenia emtrycytabiny.

### Alafenamid tenofowiru

Alafenamid tenofowiru jest transportowany przez P-gp i BCRP. Produkty lecznicze, które silnie wpływają na aktywność P-gp i BCRP, mogą prowadzić do zmian we wchłanianiu alafenamidu tenofowiru. Jednak po równoczesnym podawaniu z kobicystatem w produkcie Genvoya zostaje osiągnięte niemal maksymalne hamowanie P-gp przez kobicystat, prowadząc do zwiększenia dostępności alafenamidu tenofowiru oraz ekspozycji porównywalnej do takiej jak po podaniu samego alafenamidu tenofowiru w dawce 25 mg. W związku z tym nie przewiduje się dalszego zwiększenia ekspozycji na alafenamid tenofowiru po podaniu produktu Genvoya w przypadku stosowania w skojarzeniu z innym inhibitorem P-gp i (lub) BCRP (np. ketokonazolem). Na podstawie danych pochodzących z badania *in vitro* nie oczekuje się, że równoczesne podawanie alafenamidu tenofowiru i inhibitorów oksydazy ksantyny (np. febuksostatu) zwiększy ekspozycję ogólnoustrojową na tenofowir *in vivo*. Przeprowadzone *in vitro* oraz kliniczne badania farmakokinetyczne interakcji lekowych wykazały, że potencjał pośredniczonych przez CYP interakcji alafenamidu tenofowiru z innymi produktami leczniczymi jest niewielki. Alafenamid tenofowiru nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6. Alafenamid tenofowiru nie jest inhibitorem ani induktorem CYP3A *in vivo*. Alafenamid tenofowiru jest substratem OATP *in vitro*. Do inhibitorów OATP i BCRP należy cyklosporyna.

### Przeciwwskazane do równoczesnego stosowania

Równoczesne podawanie produktu Genvoya i niektórych produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie przez CYP3A może powodować zwiększenie stężenia tych produktów w osoczu, co jest związane z ryzykiem wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych, takich jak skurcz naczyń obwodowych lub niedokrwienie (np. dihydroergotamina, ergotamina, ergometryna) lub miopatia, w tym rabdomioliza (np. symwastatyna, lowastatyna),



lub wydłużenie lub nasilenie sedacji lub depresji oddechowej (np. midazolam podawany doustnie lub triazolam). Równoczesne podawanie produktu Genvoya i innych produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP3A, takich jak amiodaron, lomitapid, chinidyna, cyzapryd, pimozyd, lurazydon, alfuzosyna i sylденаfil stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Równoczesne podawanie produktu Genvoya i niektórych produktów leczniczych, które indukują CYP3A, takich jak dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina, może spowodować znaczne zmniejszenie stężenia kobicystatu i elwitegrawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności (patrz punkt 4.3).

### Inne interakcje

Kobicystat i alafenamid tenofowiru nie są inhibitorami ludzkiego UGT1A1 *in vitro*. Nie wiadomo, czy kobicystat, emtrycytabina lub alafenamid tenofowiru są inhibitorami innych enzymów z grupy UGT.

Poniżej, w tabeli 1 wymieniono interakcje zachodzące między składnikami produktu Genvoya a ewentualnie podawanymi równocześnie produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia jako „↔”). Opisanie interakcji oparte są na badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem produktu Genvoya lub składników produktu Genvoya (elwitegrawir, kobicystat, emtrycytabina i alafenamid tenofowiru) jako pojedynczych substancji i (lub) w skojarzeniu, albo są one możliwymi interakcjami lekowymi, które mogą występować podczas stosowania produktu Genvoya.

**Tabela 1: Interakcje pomiędzy poszczególnymi składnikami produktu Genvoya i innymi produktami leczniczymi**

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Genvoya
<b>LEKI PRZECIWKAZAŻNE</b>		
<b>Leki przeciwgrzybicze</b>		
Ketokonazol (200 mg dwa razy na dobę)/Elwitegrawir (150 mg raz na dobę) <sup>2</sup>	Elwitegrawir: AUC: ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 67% C <sub>max</sub> : ↔  W przypadku równoczesnego podawania produktu Genvoya może wystąpić zwiększenie stężenia ketokonazolu i (lub) kobicystatu.	Podczas podawania z produktem Genvoya maksymalna dawka dobową ketokonazolu nie powinna być większa niż 200 mg na dobę. W razie równoczesnego stosowania należy zachować ostrożność i przeprowadzać monitorowanie kliniczne.
Itrakonazol <sup>3</sup> Worykonazol <sup>3</sup> Pozakonazol <sup>3</sup> Flukonazol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.  W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia itraconazolu, flukonazolu i pozakonazolu.  W przypadku równoczesnego podawania z produktem Genvoya może wystąpić zwiększenie lub zmniejszenie stężenia worykonazolu.	W razie równoczesnego stosowania z produktem Genvoya należy przeprowadzać monitorowanie kliniczne. Podczas podawania z produktem Genvoya maksymalna dawka dobową itraconazolu nie powinna być większa niż 200 mg na dobę.  Zaleca się ocenę stosunku korzyści do ryzyka, aby uzasadnić stosowanie worykonazolu z produktem Genvoya.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Genvoya
<b>Leki przeciwprątkowe</b>		
<p>Ryfabutyna (150 mg co drugi dzień)/Elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)</p>	<p>Równoczesne podawanie ryfabutyny, silnego induktora CYP3A, może znacząco zmniejszyć stężenie kobicystatu i elwitegrawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności.</p> <p>Ryfabutyna:  AUC: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>25-O-deacetylo-ryfabutyna  AUC: ↑ 525%  C<sub>min</sub>: ↑ 394%  C<sub>max</sub>: ↑ 384%</p> <p>Elwitegrawir:  AUC: ↓ 21%  C<sub>min</sub>: ↓ 67%  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Kobicystat:  AUC: ↔  C<sub>min</sub>: ↓ 66%  C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Nie zaleca się równoczesnego podawania produktu Genvoya i ryfabutyny.</p> <p>Jeśli skojarzenie jest konieczne, zalecana dawka ryfabutyny wynosi 150 mg 3 razy w tygodniu w ustalone dni (na przykład poniedziałek-środa-piątek). Jest uzasadnione wzmożone monitorowanie działań niepożądanych związanych z ryfabutyną, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej, ze względu na spodziewane zwiększenie ekspozycji na deacetylo-ryfabutynę. Nie badano dalszego zmniejszenia dawki ryfabutyny. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może nie zapewnić optymalnej ekspozycji na ryfabutynę, co prowadzi do ryzyka oporności ryfamycyny i niepowodzenia leczenia.</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Genvoya
<b>Produkty lecznicze przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C</b>		
<p>Ledipaswir (90 mg raz na dobę)/Sofosbuwir (400 mg raz na dobę)/Elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)/Emtrycytabina (200 mg raz na dobę)/Alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę)<sup>5</sup></p>	<p>Ledipaswir: AUC: ↑ 79% C<sub>min</sub>: ↑ 93% C<sub>max</sub>: ↑ 65%</p> <p>Sofosbuwir: AUC: ↑ 47% C<sub>min</sub>: nd. C<sub>max</sub>: ↑ 28%</p> <p>Metabolit sofosbuwiru GS-566500: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolit sofosbuwiru GS-331007: AUC: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 66% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elwitegrawir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 46% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Kobicystat: AUC: ↑ 53% C<sub>min</sub>: ↑ 225% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Alafenamid tenofowiru: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: nd. C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki ledipaswiru/sofosbuwiru i produktu Genvoya w przypadku równoczesnego podawania.</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Genvoya
Sofosbuwir (400 mg raz na dobę)/Welpataswir (100 mg raz na dobę)/Elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)/Emtrycytabina (200 mg raz na dobę)/Alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę) <sup>5</sup>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↑ 37% C<sub>min</sub>: nd. C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolit sofosbuwiru GS-331007: AUC: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 58% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↑ 50% C<sub>min</sub>: ↑ 60% C<sub>max</sub>: ↑ 30%</p> <p>Elwitegrawir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Kobicystat: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 103% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Alafenamid tenofowiru: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: nd. C<sub>max</sub>: ↓ 20%</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru/welpataswiru i produktu Genvoya w przypadku równoczesnego podawania.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Genvoya
<p>Sofosbuwir/Welpataswir/ Woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg raz na dobę)<sup>7</sup>/ Elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/ Kobicystat (150 mg raz na dobę)/ Emtrycytabina (200 mg raz na dobę)/ Alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę)<sup>5</sup></p>	<p>Sofosbuwir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↑ 27%</p> <p>Metabolit sofosbuwiru GS-331007: AUC: ↑ 43% C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Welpataswir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 46% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Woksylaprewir: AUC: ↑ 171% C<sub>min</sub>: ↑ 350% C<sub>max</sub>: ↑ 92%</p> <p>Elwitegrawir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 32% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Kobicystat: AUC: ↑ 50% C<sub>min</sub>: ↑ 250% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtrycytabina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Alafenamid tenofowiru: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p>	<p>Dostosowanie dawki sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru i produktu Genvoya w przypadku równoczesnego podawania nie jest uzasadnione.</p>
<b>Antybiotyki makrolidowe</b>		
<p>Klarytromycyna</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.</p> <p>W przypadku równoczesnego podawania z produktem Genvoya może wystąpić zmiana stężenia klarytromycyny i (lub) kobicystatu.</p>	<p>Dawkowanie klarytromycyny należy ustalać na podstawie CrCl pacjenta, biorąc pod uwagę wpływ kobicystatu na CrCl i stężenie kreatyniny w surowicy (patrz punkt 4.8).</p> <p>Pacjenci z CrCl większym niż lub równym 60 ml/min: Dostosowanie dawki klarytromycyny nie jest konieczne.</p> <p>Pacjenci z CrCl od 30 ml/min do 60 ml/min: Dawkę klarytromycyny należy zmniejszyć o 50%.</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Genvoya
Telitromycyna	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.</p> <p>W przypadku równoczesnego podawania z produktem Genvoya może wystąpić zmiana stężenia telitromycyny i (lub) kobicystatu.</p>	Podczas równoczesnego podawania z produktem Genvoya zaleca się monitorowanie leczenia.
<b>LEKI PRZECIWDRGAWKOWE</b>		
Karbamazepina (200 mg dwa razy na dobę)/Elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)	<p>Równoczesne podawanie karbamazepiny, silnego induktora CYP3A, może znacząco zmniejszyć stężenie kobicystatu w osoczu.</p> <p>Elwitegrawir: AUC: ↓ 69% C<sub>min</sub>: ↓ 97% C<sub>max</sub>: ↓ 45%</p> <p>Kobicystat: AUC: ↓ 84% C<sub>min</sub>: ↓ 90% C<sub>max</sub>: ↓ 72%</p> <p>Karbamazepina: AUC: ↑ 43% C<sub>min</sub>: ↑ 51% C<sub>max</sub>: ↑ 40%</p> <p>10,11-epoksyd karbamazepiny: AUC: ↓ 35% C<sub>min</sub>: ↓ 41% C<sub>max</sub>: ↓ 27%</p>	Karbamazepina zmniejsza stężenie elwitegrawiru i kobicystatu w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności. Równoczesne podawanie produktu Genvoya z karbamazepiną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Genvoya
<b>GLIKOKORTYKOSTEROIDY</b>		
<b>Kortykosteroidy</b>		
<p>Kortykosteroidy metabolizowane głównie przez CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutykazon, mometazon, prednizon, triamcynolon).</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.</p> <p>Stężenia tych produktów leczniczych w osoczu mogą zwiększyć się, jeżeli są one podawane jednocześnie z produktem Genvoya, w wyniku czego zmniejszy się stężenie kortyzolu w surowicy.</p>	<p>Jednoczesne stosowanie produktu Genvoya i kortykosteroidów metabolizowanych przez CYP3A (na przykład propionianu flutykazonu lub innych kortykosteroidów podawanych wziewnie lub donosowo) może zwiększyć ryzyko ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy.</p> <p>Jednoczesne stosowanie produktu z kortykosteroidami metabolizowanymi przez CYP3A nie jest zalecane, chyba że możliwa korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów. Należy rozważyć stosowanie alternatywnych kortykosteroidów, których metabolizm w mniejszym stopniu zależy od CYP3A, np. beklometazonu do podawania donosowego lub wziewnego, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania.</p> <p>W przypadku jednoczesnego stosowania kortykosteroidów podawanych na skórę wrażliwych na hamowanie CYP3A, należy zapoznać się z informacją dotyczącą przepisywania kortykosteroidu w schorzeniach lub sposobach stosowania, które zwiększają jego wchłanianie ogólnoustrojowe.</p>

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Genvoya
<b>PRODUKTY LECZNICZE lub DOUSTNE SUPLEMENTY ZAWIERAJĄCE KATIONY POLIWALENTNE (np. Mg, Al, Ca, Fe, Zn)</b>		
Zawiesina zobojętniająca sok żołądkowy, zawierająca magnez i (lub) glin (20 ml dawka pojedyncza)/Elwitegrawir (50 mg dawka pojedyncza)/Rytonawir (100 mg dawka pojedyncza)	<p>Elwitegrawir (zawiesina zobojętniająca sok żołądkowy po ± 2 godzinach): AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elwitegrawir (równoczesne podawanie): AUC: ↓ 45% C<sub>min</sub>: ↓ 41% C<sub>max</sub>: ↓ 47%</p> <p>Stężenie elwitegrawiru w osoczu jest mniejsze w przypadku stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy ze względu na miejscowe tworzenie się kompleksów w przewodzie pokarmowym, a nie na zmiany wartości pH w żołądku.</p>	<p>Zaleca się, aby między podaniem produktu Genvoya i leków zobojętniających sok żołądkowy, produktów leczniczych lub doustnych suplementów zawierających kationy poliwalentne upłynęły co najmniej 4 godziny.</p> <p>W celu uzyskania informacji dotyczących innych leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku (np. antagonistów receptora H<sub>2</sub> i inhibitorów pompy protonowej), patrz „Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi”.</p>
Suplementy wapnia lub suplementy żelaza (w tym suplementy wielowitaminowe) Inne leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające kationy Leki przeciyszczające zawierające kationy Sukralfat Buforowane produkty lecznicze	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.</p> <p>Oczekuje się, że stężenie elwitegrawiru w osoczu będzie mniejsze w przypadku stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy oraz produktów leczniczych lub doustnych suplementów zawierających kationy poliwalentne ze względu na miejscowe tworzenie się kompleksów w przewodzie pokarmowym, a nie na zmiany wartości pH w żołądku.</p>	
<b>DOUSTNE LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE</b>		
Metformina	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.</p> <p>Kobicystat odwracalnie hamuje MATE1, dlatego może wystąpić zwiększenie stężenia metforminy podczas równoczesnego podawania z produktem Genvoya.</p>	U pacjentów przyjmujących produkt Genvoya zaleca się dokładne ich monitorowanie i dostosowanie dawki metforminy.



Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Genvoya
<b>OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE</b>		
Metadon (80-120 mg)/Elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)	<p>Metadon: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Kobicystat: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elwitegrawir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki metadonu.
Buprenorfina/Nalokson (od 16/4 do 24/6 mg)/Elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)	<p>Buprenorfina: AUC: ↑ 35% C<sub>min</sub>: ↑ 66% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Nalokson: AUC: ↓ 28% C<sub>max</sub>: ↓ 28%</p> <p>Kobicystat: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elwitegrawir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki buprenorfiny i naloksonu.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Genvoya
<b>DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</b>		
Drospirenon/Etynyloestradiol (3 mg/0,02 mg dawka pojedyncza)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Nie badano interakcji z produktem Genvoya.  <i>Oczekiwane</i> Drospirenon: AUC: ↑	Stężenie drospirenonu w osoczu może zwiększyć się podczas równoczesnego podawania z produktami zawierającymi kobicystat. Zaleca się monitorowanie kliniczne ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii.
Norgestymat (0,180/0,215/0,250 mg raz na dobę), etynyloestradiol (0,025 mg raz na dobę), emtrycytabina/alafenamid tenofowiru (200/25 mg raz na dobę) <sup>6</sup>	Norelgestromin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Norgestrel: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Etynyloestradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania produktu Genvoya i hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Hormonalny środek antykoncepcyjny powinien zawierać co najmniej 30 µg etynyloestradiolu i drospirenon lub norgestymat jako progestagen lub pacjentki powinny stosować alternatywną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6).  Długoterminowe skutki znacznego zwiększenia ekspozycji na progestagen są nieznane.
Norgestymat (0,180/0,215 mg raz na dobę)/Etynyloestradiol (0,025 mg raz na dobę)/Elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę) <sup>4</sup>	Norgestymat: AUC: ↑ 126% C <sub>min</sub> : ↑ 167% C <sub>max</sub> : ↑ 108%  Etynyloestradiol: AUC: ↓ 25% C <sub>min</sub> : ↓ 44% C <sub>max</sub> : ↔  Elwitegrawir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
<b>LEKI PRZECIWIARYTMICZNE</b>		
Digoksylna (0,5 mg dawka pojedyncza)/Kobicystat (150 mg dawki wielokrotne)	Digoksylna: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41%	Zaleca się monitorowanie stężenia digoksylny w przypadku skojarzenia digoksylny z produktem Genvoya.
Dyzopiramid Flekainid Lidokaina podawana ogólnoustrojowo Meksyletyna Propafenon	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.  Podczas równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia tych leków przeciwnarytmicznych.	Należy zachować ostrożność i przeprowadzać monitorowanie kliniczne podczas równoczesnego podawania z produktem Genvoya.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Genvoya
<b>LEKI PRZECIWNADCIŚNIENIOWE</b>		
Metoprolol Tymolol	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.  Podczas równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia beta-adrenolityków.	Zaleca się monitorowanie kliniczne i może być konieczne zmniejszenie dawki, jeśli te leki są równocześnie podawane z produktem Genvoya.
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.  Podczas równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia antagonistów kanału wapniowego.	W przypadku stosowania tych produktów leczniczych równocześnie z produktem Genvoya zaleca się monitorowanie kliniczne działań terapeutycznych i działań niepożądanych.
<b>ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH</b>		
Bozentan	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.  Równoczesne podawanie z produktem Genvoya może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na elwitegrawir i (lub) kobicystat oraz utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności.	Można rozważyć stosowanie alternatywnych antagonistów receptorów endoteliny.
<b>LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE</b>		
Dabigatran	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.  Równoczesne podawanie z produktem Genvoya może zwiększyć stężenie dabigatranu w osoczu z następstwami podobnymi do obserwowanych podczas stosowania innych silnych inhibitorów P-gp.	Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie produktu Genvoya z dabigatranem.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Genvoya
Apiksaban Rywaroksaban Edoksaban	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.</p> <p>Równoczesne podawanie z produktem Genvoya może spowodować zwiększenie stężenia DOAC w osoczu, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia.</p>	Nie zaleca się równoczesnego podawania apiksabanu, rywaroksabanu ani edoksabanu z produktem Genvoya.
Warfaryna	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.</p> <p>Równoczesne podawanie produktu Genvoya może mieć wpływ na stężenie warfaryny.</p>	W przypadku równoczesnego podawania z produktem Genvoya zaleca się monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. <i>International Normalized Ratio</i> , INR). W ciągu pierwszych tygodni po zaprzestaniu leczenia produktem Genvoya należy nadal monitorować INR.
<b>LEKI PRZECIWPLYTKOWE</b>		
Klopidogrel	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.</p> <p>Oczekuje się, że równoczesne podawanie klopidogrelu z kobicystatem zmniejszy stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może osłabiać przeciwpłytkowe działanie klopidogrelu.</p>	Nie zaleca się równoczesnego podawania klopidogrelu z produktem Genvoya.
Prasugrel	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.</p> <p>Nie oczekuje się, że produkt Genvoya będzie miał klinicznie istotny wpływ na stężenie czynnego metabolitu prasugrelu w osoczu.</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki prasugrelu.
<b>WZIEWNY AGONISTA RECEPTORA BETA-ADRENERGICZNEGO</b>		
Salmeterol	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.</p> <p>Równoczesne podawanie z produktem Genvoya może powodować zwiększenie stężenia salmeterolu w osoczu, co jest związane z możliwością wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych.</p>	Nie zaleca się równoczesnego podawania salmeterolu i produktu Genvoya.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Genvoya
<b>INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A</b>		
Rozuwastatyna (10 mg dawka pojedyncza)/Elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)	Elwitegrawir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rozuwastatyna: AUC: ↑ 38% C <sub>min</sub> : nd. C <sub>max</sub> : ↑ 89%	Stężenie rozuwastatyny jest przejściowo zwiększone po podaniu z elwitegrawirem i kobicystatem. Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku podawania rozuwastatyny w skojarzeniu z produktem Genvoya.
Atorwastatyna (10 mg dawka pojedyncza)/Elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)/Emtrycytabina (200 mg raz na dobę)/Alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę)	Atorwastatyna: AUC: ↑160% C <sub>min</sub> : nd. C <sub>max</sub> : ↑132%  Elwitegrawir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Stężenie atorwastatyny zwiększa się podczas równoczesnego podawania z elwitegrawirem i kobicystatem. W przypadku równoczesnego podawania z produktem Genvoya, podawanie atorwastatyny należy rozpocząć od najmniejszej możliwej dawki i uważnie monitorować pacjenta.
Pitawastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.  W przypadku równoczesnego podawania z elwitegrawirem i kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia pitawastatyny.	Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania produktu Genvoya z pitawastatyną.
Prawastatyna Fluwastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.  Oczekuje się, że stężenie tych inhibitorów reduktazy HMG Co-A przejściowo się zwiększa w przypadku równoczesnego podawania z elwitegrawirem i kobicystatem.	W przypadku podawania w skojarzeniu z produktem Genvoya nie ma konieczności dostosowania dawki.
Lowastatyna Symwastatyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.	Równoczesne podawanie produktu Genvoya z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Genvoya
<b>LEKI MODYFIKUJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW</b>		
Lomitapid	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.</p> <p>Metabolizm lomitapidu zależy w dużym stopniu od CYP3A, i jednoczesne podawanie z produktem Genvoya może spowodować zwiększone stężenie lomitapidu i wiązać się z ryzykiem znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz.</p>	Równoczesne podawanie z lomitapidem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)</b>		
Syldenafil Tadalafil Wardenafil	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.</p> <p>Inhibitory PDE-5 są metabolizowane głównie przez CYP3A. Równoczesne podawanie z produktem Genvoya może powodować zwiększenie stężenia syldenafilu i tadalafilu w osoczu, co może prowadzić do działań niepożądanych związanych z inhibitorami PDE-5.</p>	<p>Równoczesne podawanie produktu Genvoya i syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane.</p> <p>Należy zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku równoczesnego podawania produktu Genvoya z tadalafillem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.</p> <p>W związku z leczeniem zaburzeń erekcji zaleca się podawanie równocześnie z produktem Genvoya w pojedynczej dawce nie więcej niż 25 mg syldenafilu w ciągu 48 godzin, nie więcej niż 2,5 mg wardenafilu w ciągu 72 godzin lub nie więcej niż 10 mg tadalafilu w ciągu 72 godzin.</p>
<b>LEKI PRZECIWDOPRESYJNE</b>		
Sertralina (50 mg dawka pojedyncza)/Elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/Kobicystat (150 mg raz na dobę)/Emtrycytabina (200 mg raz na dobę)/Alafenamid tenofowiru (10 mg raz na dobę) <sup>5</sup>	<p>Elwitegrawir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Alafenamid tenofowiru: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Sertralina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Po równoczesnym podaniu z produktem Genvoya stężenie sertraliny nie ulega zmianie. Nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas równoczesnego podawania.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Genvoya
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne Trazodon Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny Escitalopram	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.  W przypadku równoczesnego podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia leków przeciwdepresyjnych.	Zaleca się ostrożne dostosowywanie dawki leku przeciwdepresyjnego i monitorowanie odpowiedzi przeciwdepresyjnej.
<b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.  W przypadku podawania z kobicystatem może wystąpić zwiększenie stężenia tych leków immunosupresyjnych.	W przypadku równoczesnego podawania z produktem Genvoya zaleca się monitorowanie leczenia.
<b>LEKI USPOKAJAJĄCE I (LUB) NASENNE</b>		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.  Triazolam jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Równoczesne podawanie z produktem Genvoya może powodować zwiększenie stężenia tego produktu leczniczego w osoczu, co jest związane z możliwością wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych.  Stężenie innych benzodiazepin, w tym diazepamu, może ulec zwiększeniu w przypadku podawania z produktem Genvoya.  Na podstawie innych dróg eliminacji lorazepam, w których nie bierze udziału CYP, nie oczekuje się wpływu na stężenie w osoczu podczas równoczesnego podawania z produktem Genvoya.	Równoczesne podawanie produktu Genvoya z triazolamem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W przypadku innych leków uspokajających i (lub) nasennych może być konieczne zmniejszenie dawki i zaleca się monitorowanie stężenia.

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenia produktów leczniczych. Średnia procentowa zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania z produktem Genvoya
Midazolam podawany doustnie (2,5 mg dawka pojedyncza)/ Alafenamid tenofowiru (25 mg raz na dobę)	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Równoczesne podawanie produktu Genvoya z midazolamem podawanym doustnie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Midazolam podawany dożylnie (1 mg dawka pojedyncza)/Alafenamid tenofowiru (25 mg raz na dobę)	Midazolam jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Ze względu na obecność kobicystatu, równoczesne podawanie z produktem Genvoya może powodować zwiększenie stężenia tego produktu leczniczego w osoczu, co jest związane z możliwością wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych.	
<b>LEKI PRZECIWNIE MOCZANOWEJ</b>		
Kolchicyna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żadnym ze składników produktu Genvoya.  Równoczesne podawanie z produktem Genvoya może powodować zwiększenie stężenia tego produktu leczniczego w osoczu.	Może być konieczne zmniejszenie dawki kolchicyny. Pacjentom z niewydolnością nerek lub wątroby nie należy podawać produktu Genvoya równocześnie z kolchicyną.

nd. = nie dotyczy

DOAC = bezpośrednio doustne leki przeciwzakrzepowe

1 Jeśli dostępne są dane z badań dotyczących interakcji lekowych.

2 Badania te przeprowadzono z elwitegrawirem wzmocnionym rytonawirem.

3 Są to produkty lecznicze z tej samej klasy, w przypadku których można było przewidzieć podobne interakcje.

4 Badanie przeprowadzono stosując elwitegrawir, kobicystat, emtrycytabinę i fumaran tenofowiru dizoproksylu.

5 Badanie przeprowadzono stosując produkt Genvoya.

6 Badanie przeprowadzono stosując emtrycytabinę/alafenamid tenofowiru.

7 Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem dodatkowej dawki woksylaprewiru 100 mg w celu osiągnięcia ekspozycji na woksylaprewir oczekiwanych u pacjentów zakażonych HCV.

#### Badania przeprowadzone z innymi produktami leczniczymi

Na podstawie badań dotyczących interakcji lekowych przeprowadzonych z produktem Genvoya lub ze składnikami produktu Genvoya, nie zaobserwowano lub nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji lekowych między składnikami produktu Genvoya a następującymi produktami leczniczymi: entekawir, famcyklowir, rybawiryna, famotydyna i omeprazol.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas stosowania produktu Genvoya należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.5).

##### Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań produktu Genvoya lub jego składników u kobiet w okresie ciąży. Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania produktu Genvoya u kobiet w ciąży. Dane otrzymane



z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują jednak, że emtrycytabina nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/norodka.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu elwitegrawiru, kobicystatu lub emtrycytabiny, podawanych oddzielnie, na parametry płodności, ciążę, rozwój płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka. Badania na zwierzętach dotyczące alafenamidu tenofowiru nie wykazały szkodliwego wpływu alafenamidu tenofowiru na parametry płodności, ciążę lub rozwój płodu (patrz punkt 5.3).

Wykazano, że leczenie kobicystatem i elwitegrawirem w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje zmniejszenie ekspozycji na elwitegrawir (patrz punkt 5.2). Stężenie kobicystatu zmniejsza się i może nie zapewniać wystarczającego wzmocnienia. Znaczne zmniejszenie ekspozycji na elwitegrawir może powodować niepowodzenie wirusologiczne i zwiększone ryzyko przeniesienia zakażenia HIV z matki na dziecko. Dlatego terapii produktem Genvoya nie należy rozpoczynać podczas ciąży, a u kobiet, które znajdą w ciąży w trakcie terapii produktem Genvoya, należy ją zastąpić alternatywnym schematem leczenia (patrz punkt 4.4).

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy elwitegrawir, kobicystat lub alafenamid tenofowiru przenikają do mleka ludzkiego. Emtrycytabina przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że elwitegrawir, kobicystat i tenofowir przenikają do mleka.

Brak wystarczających informacji dotyczących wpływu elwitegrawiru, kobicystatu, emtrycytabiny i tenofowiru na organizm noworodków i (lub) dzieci. Dlatego produktu Genvoya nie należy stosować podczas karmienia piersią.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, by kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

#### Płodność

Brak danych dotyczących płodności po zastosowaniu produktu Genvoya u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu elwitegrawiru, kobicystatu, emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru na przebieg kojarzenia zwierząt lub na parametry płodności (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Genvoya może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia produktem Genvoya zgłaszano przypadki zawrotów głowy.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena działań niepożądanych opiera się na danych bezpieczeństwa stosowania uzyskanych we wszystkich badaniach II i III fazy z produktem Genvoya oraz z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych przez 144 tygodni były: nudności (11%), biegunka (7%) i ból głowy (6%).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane w tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określone są w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

**Tabela 2: Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych**

Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Niezbyt często:	niedokrwistość <sup>1</sup>
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Często:	niezwykłe sny
Niezbyt często:	myśli samobójcze i próby samobójcze (u pacjentów z wcześniej występującą depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie), depresja <sup>2</sup>
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często:	ból głowy, zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często:	nudności
Często:	biegunka, wymioty, ból brzucha, wzdęcia
Niezbyt często:	niestrawność
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często:	wysypka
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy <sup>3,4</sup> , świąd, pokrzywka <sup>4</sup>
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często:	zmęczenie

1 To działanie niepożądane nie było obserwowane w badaniach klinicznych III fazy z produktem Genvoya, ale zostało odnotowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu dla emtrycytabiny podawanej z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

2 To działanie niepożądane nie było obserwowane w badaniach klinicznych III fazy z produktem Genvoya, ale zostało odnotowane w badaniach klinicznych z elwitegrawirem podawanym z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

3 To działanie niepożądane zostało odnotowane dla produktów zawierających emtrycytabinę po wprowadzeniu do obrotu.

4 To działanie niepożądane zostało odnotowane dla produktów zawierających alafenamid tenofowiru po wprowadzeniu do obrotu.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

#### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

U zakażonych HIV pacjentów z ciężkim niedoborem odporności, na początku stosowania CART może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Odnotowano również wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

#### *Martwica kości*

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub długotrwale stosujących CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

#### *Zmiany stężenia kreatyniny w surowicy*

Kobicystat zwiększa stężenie kreatyniny w surowicy wskutek hamowania kanalikowego wydzielania kreatyniny bez wpływu na czynność kłębuszków nerkowych. W badaniach klinicznych produktu Genvoya zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy wystąpiło po 2 tygodniach leczenia i nie zmieniało się przez 144 tygodni. Po 144 tygodniach leczenia u pacjentów dotychczas nieleczonych odnotowano średnią zmianę od początku badania wynoszącą  $0,04 \pm 0,12$  mg/dl ( $3,5 \pm 10,6$   $\mu$ mol/l). Średnie zwiększenie od początku badania w grupie otrzymującej produkt Genvoya było mniejsze niż w grupie leczonej elwitegrawirem 150 mg, kobicystatem 150 mg, emtrycytabiną 200 mg i dizoproksylem tenofowiru (w postaci fumaranu) 245 mg (E/C/F/TDF) w 144. tygodniu (różnica  $-0,04$ ,  $p < 0,001$ ).

### *Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących lipidów*

W badaniach z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych w obu leczonych grupach w 144. tygodniu odnotowano zwiększenie w stosunku do wartości początkowych następujących parametrów lipidowych mierzonych na czczo: stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu bezpośrednio transportowanego przez lipoproteinę niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*, LDL) i lipoproteinę wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*, HDL) oraz triglicerydów. Mediana wzrostu tych parametrów w stosunku do wartości początkowych była w 144. tygodniu większa w grupie leczonej produktem Genvoya niż w grupie leczonej E/C/F/TDF ( $p < 0,001$  dla różnicy między leczonymi grupami dla stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL i HDL i triglicerydów na czczo). Mediana (Q1, Q3) zmiany wobec wartości początkowej stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do stężenia cholesterolu HDL w 144. tygodniu wynosiła 0,2 (-0,3; 0,7) w grupie leczonej produktem Genvoya i 0,1 (-0,4; 0,6) w grupie leczonej E/C/F/TDF ( $p = 0,006$  dla różnicy między grupami leczonymi).

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu Genvoya oceniano przez 48 tygodni u zakażonych HIV-1 pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do  $< 18$  lat o masie ciała  $\geq 35$  kg ( $n = 100$ ), u dzieci w wieku od 7 do  $< 12$  lat o masie ciała  $> 25$  kg ( $n = 52$ ) oraz u dzieci w wieku od 3 do 9 lat o masie ciała od  $\geq 14$  do  $< 25$  kg ( $n = 27$ ). Profil bezpieczeństwa u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, którzy byli leczeni produktem Genvoya, był podobny do profilu u dorosłych. Po 48 tygodniach leczenia produktem Genvoya zgłoszono zmniejszenie wartości BMD kręgosłupa i TBLH  $\geq 4\%$  u, odpowiednio, 2,1% (1/47) i 0,0% pacjentów z grupy młodzieży, u 12,2% (6/49) i 3,9% (2/51) dzieci w wieku od 7 do  $< 12$  lat o masie ciała co najmniej 25 kg, oraz u 3,7% (1/27) i 0,0% dzieci w wieku co najmniej 3 lat i o masie ciała co najmniej 14 kg do  $< 25$  kg.

### Inne szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Bezpieczeństwo stosowania produktu Genvoya u 248 pacjentów zakażonych HIV-1 dotychczas nieleczonych ( $n = 6$ ) lub ze zmniejszonym mianem wirusa ( $n = 242$ ), z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego metodą Cockcrofta-Gaulta [eGFR<sub>CG</sub>]: 30-69 ml/min) oceniano przez 144 tygodnie w otwartym badaniu klinicznym (GS-US-292-0112). Profil bezpieczeństwa produktu Genvoya u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek był podobny do tego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 5.1).

Bezpieczeństwo stosowania produktu Genvoya u 55 pacjentów zakażonych HIV-1 ze zmniejszonym mianem wirusa oraz ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR<sub>CG</sub>  $< 15$  ml/min), przewlekle hemodializowanych oceniano przez 48 tygodni w badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby z pojedynczym ramieniem (GS-US-292-1825). Nie zidentyfikowano nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekle hemodializowanych, otrzymujących produkt Genvoya (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci zakażeni równocześnie HIV i HBV*

Bezpieczeństwo stosowania produktu Genvoya oceniano u 72 pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV leczonych przeciw HIV w otwartym badaniu klinicznym (GS-US-292-1249) przez 48 tygodni, którym zmieniono aktualny schemat leczenia przeciwretrowirusowego (obejmujący dizoproksyl tenofowiru u 69 z 72 pacjentów) na produkt Genvoya. Na podstawie tych ograniczonych danych stwierdzono, że profil bezpieczeństwa produktu Genvoya u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV był podobny do tego u pacjentów zakażonych tylko HIV-1.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8). Leczenie przedawkowania produktu Genvoya obejmuje ogólne środki wspomagające, w tym monitorowanie czynności życiowych oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta.

Ponieważ elwitegrawir i kobicystat w wysokim stopniu wiążą się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, że substancje te można w znaczącym stopniu usunąć za pomocą hemodializy lub dializy otrzewnowej. Emtrycytabinę można usunąć za pomocą hemodializy, która usuwa około 30% dawki emtrycytabiny w trakcie 3 godzin dializy rozpoczętej w ciągu 1,5 godziny od podania emtrycytabiny. Tenofowir jest skutecznie usuwany za pomocą hemodializy, ze współczynnikiem ekstrakcji około 54%. Nie wiadomo, czy emtrycytabina lub tenofowir mogą zostać usunięte za pomocą dializy otrzewnowej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; połączenia leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HIV. Kod ATC: J05AR18.

#### Mechanizm działania

Elwitegrawir jest inhibitorem transferu łańcucha integrazy (ang. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI) HIV-1. Integraza to enzym kodowany przez HIV-1, konieczny do replikacji wirusa. Hamowanie integrazy zapobiega integracji kwasu deoksyrybonukleinowego (ang. *deoxyribonucleic acid*, DNA) HIV-1 do genomowego DNA gospodarza, blokując tworzenie się prowirusa HIV-1 i szerzenie zakażenia wirusowego.

Kobicystat jest selektywnym inhibitorem enzymów z grupy cytochromu P450 (CYP) należących do podrodziny CYP3A. Hamowanie przez kobicystat metabolizmu odbywającego się za pośrednictwem CYP3A zwiększa ekspozycję układową substratów CYP3A, takich jak elwitegrawir, których biodostępność jest ograniczona, a okres półtrwania jest skrócony przez metabolizm zależny od CYP3A.

Emtrycytabina jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) oraz nukleozydowym analogiem 2'-deoksycytydyny. Emtrycytabina ulega fosforylacji przez enzymy komórkowe, tworząc trójfosforan emtrycytabiny. Trójfosforan emtrycytabiny hamuje replikację HIV poprzez włączenie do wirusowego DNA za pomocą odwrotnej transkryptazy (ang. *reverse transcriptase*, RT) HIV, co powoduje zakończenie łańcucha DNA. Emtrycytabina wykazuje aktywność przeciw HIV-1, HIV-2 i HBV.

Alafenamid tenofowiru jest nukleotydom inhibitorem odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI) i amidofosfonianem proleku tenofowiru (analogu monofosforanu 2'-deoksyadenozyny). Alafenamid tenofowiru przenika do komórek i ze względu na zwiększoną trwałość w osoczu i wewnątrzkomórkową aktywację w wyniku hydrolizy przez katepsynę A, alafenamid tenofowiru jest bardziej skuteczny niż dizoproksyl tenofowiru w gromadzeniu tenofowiru w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) (w tym limfocytach i innych komórkach docelowych HIV) i w makrofagach. Następnie wewnątrzkomórkowy tenofowir ulega fosforylacji do farmakologicznie aktywnego metabolitu difosforanu tenofowiru. Difosforan tenofowiru hamuje replikację HIV przez

włączenie do wirusowego DNA za pośrednictwem RT HIV, co powoduje zakończenie łańcucha DNA. Tenofowir wykazuje aktywność przeciw HIV-1, HIV-2 i HBV.

### Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Elwitegrawir, emtrycytabina i alafenamid tenofowiru wykazały synergistyczne działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej. Przeciwwirusowe działanie synergistyczne elwitegrawiru, emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru utrzymywało się podczas badania w obecności kobicystatu.

Działanie przeciwwirusowe elwitegrawiru na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano na komórkach limfoblastoidalnych, monocytach i (lub) makrofagach i limfocytach krwi obwodowej, przy czym wartości 50% stężenia skutecznego ( $EC_{50}$ ) znajdowały się w zakresie od 0,02 do 1,7 nM. Elwitegrawir wykazywał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na HIV-1 podtypu A, B, C, D, E, F, G i O (wartości  $EC_{50}$  w zakresie od 0,1 do 1,3 nM) i działanie na HIV-2 (wartość  $EC_{50}$  0,53 nM).

Kobicystat nie ma wykrywalnego działania przeciwwirusowego przeciwko HIV-1 i nie antagonizuje działań przeciwwirusowych elwitegrawiru, emtrycytabiny lub tenofowiru.

Działanie przeciwwirusowe emtrycytabiny na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 oceniano w liniach komórek limfoblastoidalnych, linii komórek MAGI CCR5 i PBMC. Wartości  $EC_{50}$  dla emtrycytabiny znajdowały się w zakresie od 0,0013 do 0,64  $\mu$ M. Emtrycytabina wykazywała działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na HIV-1 podtypu A, B, C, D, E, F i G (wartości  $EC_{50}$  w zakresie od 0,007 do 0,075  $\mu$ M) i działanie swoiste dla poszczególnych szczepów na HIV-2 (wartości  $EC_{50}$  w zakresie od 0,007 do 1,5  $\mu$ M).

Działanie przeciwwirusowe alafenamidu tenofowiru na laboratoryjne i kliniczne izolaty HIV-1 podtypu B oceniano na liniach komórek limfoblastoidalnych, PBMC, pierwotnych monocytach i (lub) makrofagach i limfocytach CD4<sup>+</sup>-T. Wartości  $EC_{50}$  dla alafenamidu tenofowiru znajdowały się w zakresie od 2,0 do 14,7 nM. Alafenamid tenofowiru wykazywał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej na wszystkie grupy HIV-1 (M, N, i O), w tym podtypu A, B, C, D, E, F i G (wartości  $EC_{50}$  w zakresie od 0,10 do 12,0 nM) i działanie swoiste dla poszczególnych szczepów na HIV-2 (wartości  $EC_{50}$  w zakresie od 0,91 do 2,63 nM).

### Oporność

#### *In vitro*

Zmniejszona wrażliwość na elwitegrawir jest najczęściej związana z pierwotnymi mutacjami integrazy T66I, E92Q i Q148R. Dodatkowe mutacje integrazy wyselekcjonowane w hodowli komórek obejmowały H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q i R263K. HIV-1 z wyselekcjonowanymi raltegrawirem substytucjami T66A/K, Q148H/K i N155H wykazał oporność krzyżową na elwitegrawir.

Nie można stwierdzić oporności *in vitro* na kobicystat ze względu na brak aktywności przeciwwirusowej.

Zmniejszona wrażliwość na emtrycytabinę jest związana z mutacjami M184V/I w RT HIV-1.

Izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na alafenamid tenofowiru wykazują mutację K65R w RT HIV-1; ponadto przejściowo obserwowano mutację K70E w RT HIV-1. Izolaty HIV-1 z mutacją K65R mają zmniejszoną wrażliwość na niskim poziomie na abakawir, emtrycytabinę, tenofowir i lamiwudynę.

#### *Pacjenci dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo*

W analizie zbiorczej dotyczącej genotypowania izolatów HIV-1 z osocza pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo, którzy przyjmowali produkt Genvoya w badaniach fazy III GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 z wiremią RNA HIV-1  $\geq 400$  kopii/ml, z potwierdzonym

niepowodzeniem wirusologicznym w 144. tygodniu lub w czasie wcześniejszego przerwania stosowania badanego leku. Do 144. tygodnia obserwowano rozwój jednej lub kilku pierwotnych mutacji związanych z opornością na elwitegrawir, emtrycyabinę lub alafenamid tenofowiru w izolatach HIV-1 uzyskanych od 12 z 22 pacjentów z poddanymi ocenie danymi genotypowymi z porównania izolatów na początku badania i w chwili niepowodzenia leczenia produktem Genvoya (12 z 866 pacjentów [1,4%]) w porównaniu z 12 z 20 izolatów w chwili niepowodzenia leczenia uzyskanych od pacjentów z możliwymi do oceny danymi genotypowania, z grupy leczonej E/C/F/TDF (12 z 867 pacjentów [1,4%]). Z izolatów HIV-1 uzyskanych od 12 pacjentów z rozwojem oporności w grupie leczonej produktem Genvoya, występowały następujące mutacje: M184V/I (n = 11) i K65R/N (n = 2) w RT oraz T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) i N155H (n = 2) w integracie. Z izolatów HIV-1 uzyskanych od 12 pacjentów z rozwojem oporności wirusa w grupie leczonej E/C/F/TDF, występowały następujące mutacje: M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) i L210W (n = 1) w RT oraz E92Q/V (n = 4) i Q148R (n = 2) oraz N155H/S (n = 3) w integracie. W większości izolatów HIV-1 uzyskanych od pacjentów w obu grupach terapeutycznych, w których doszło do rozwoju mutacji oporności wirusa na elwitegrawir, doszło również do rozwoju mutacji oporności wirusa na emtrycyabinę i elwitegrawir.

Z analiz fenotypowych pacjentów należących do grupy poddanej końcowej analizie oporności wynika, że u 7 z 22 pacjentów (32%) występowały izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na elwitegrawir w grupie leczonej produktem Genvoya w porównaniu z izolatami HIV-1 od 7 z 20 pacjentów (35%) w grupie leczonej E/C/F/TDF, izolaty HIV-1 od 8 pacjentów (36%) miały zmniejszoną wrażliwość na emtrycyabinę w grupie leczonej produktem Genvoya w porównaniu z izolatami HIV-1 od 7 pacjentów (35%) w grupie leczonej E/C/F/TDF. Jeden pacjent w grupie leczonej produktem Genvoya (1 z 22 [4,5%]) i 2 pacjentów w grupie leczonej E/C/F/TDF (2 z 20 [10%]) wykazywało zmniejszoną wrażliwość na tenofowir.

#### *Pacjenci ze zmniejszonym mianem wirusa*

Trzech pacjentów z pojawiającą się opornością HIV-1 na produkt Genvoya zostało zidentyfikowanych (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) do 96. tygodnia w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze zmniejszonym mianem wirusa, u których leczenie zmieniono ze schematu zawierającego emtrycyabinę z dizoproksylem tenofowiru i trzecią substancję czynną (GS-US-292-0109, n = 959).

#### *Pacjenci zakażeni równocześnie HIV i HBV*

Podczas badania klinicznego pacjentów zakażonych HIV ze zmniejszonym mianem wirusa z równoczesnym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, którzy przyjmowali produkt Genvoya przez 48 tygodni (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacjentów zakwalifikowano do analizy oporności. Nie stwierdzono u tych 2 pacjentów żadnych podstawień aminokwasów w HIV-1 i HBV, które mogłyby świadczyć o oporności na którykolwiek ze składników produktu Genvoya.

#### *Oporność krzyżowa u pacjentów zakażonych HIV-1, dotychczas nieleczonych lub ze zmniejszonym mianem wirusa*

Oporne na elwitegrawir wirusy wykazują różne stopnie oporności krzyżowej na lek z grupy INSTI raltegrawir w zależności od rodzaju i liczby mutacji. Wirusy z ekspresją mutacji T66I/A zachowują wrażliwość na raltegrawir, podczas gdy większość innych wzorów wykazała zmniejszoną wrażliwość na raltegrawir. Wirusy z ekspresją mutacji oporności na elwitegrawir lub raltegrawir zachowują wrażliwość na dolutegrawir.

Wirusy odporne na emtrycyabinę z substytucją M184V/I były odporne krzyżowo na lamiwudynę, lecz zachowały wrażliwość na dydanozynę, stawudynę, tenofowir i zydowudynę.

Mutacje K65R i K70E powodują zmniejszenie wrażliwości na abakawir, dydanozynę, lamiwudynę, emtrycyabinę i tenofowir, ale zachowują wrażliwość na zydowudynę.

## Dane kliniczne

### Zakażeni HIV-1 pacjenci dotychczas nieleczeni

W badaniach GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt Genvoya (n = 866) raz na dobę lub elwitegrawir 150 mg/kobicystat 150 mg/emtrycyabinę 200 mg/dizoproksyl tenofowiru (w postaci fumaranu) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) raz na dobę. Średni wiek wynosił 36 lat (zakres 18-76), 85% pacjentów stanowili mężczyźni, 57% było rasy białej, 25% rasy czarnej, a 10% rasy azjatyckiej. 19% pacjentów było pochodzenia hiszpańskiego i latynoamerykańskiego. Średnie początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,5 log<sub>10</sub> kopii/ml (zakres 1,3-7,0) i 23% miało początkowe miano wirusa > 100 000 kopii/ml. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 427 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres 0-1 360) i 13% wykazywało liczbę komórek CD4+ < 200 komórek/mm<sup>3</sup>.

Wykazano statystycznie lepsze działanie produktu Genvoya w odniesieniu do miana RNA HIV-1 < 50 kopii/ml w porównaniu z E/C/F/TDF w 144. tygodniu. Różnica procentowa wynosiła 4,2% (95% CI: od 0,6% do 7,8%). Zbiorcze wyniki leczenia po 48 i 144 tygodniach przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3: Zbiorcze wyniki leczenia przeciwwirusowego w badaniach GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 w tygodniach 48. i 144.<sup>a,b</sup>**

	Tydzień 48		Tydzień 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
<b>RNA HIV-1 &lt; 50 kopii/ml</b>	92%	90%	84%	80%
Różnica w leczeniu	2,0% (95% CI: -0,7% do 4,7%)		4,2% (95% CI: 0,6% do 7,8%)	
<b>RNA HIV-1 ≥ 50 kopii/ml<sup>c</sup></b>	4%	4%	5%	4%
<b>Brak danych wirusologicznych w 48. lub 144. tygodniu</b>	4%	6%	11%	16%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z powodu działań niepożądanych lub zgon <sup>d</sup>	1%	2%	1%	3%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z innych przyczyn i ostatnio oznaczone RNA HIV-1 < 50 kopii/ml <sup>e</sup>	2%	4%	9%	11%
Brak danych w danym przedziale czasu, ale pacjent przyjmuje badany lek	1%	< 1%	1%	1%
<b>Odsetek (%) pacjentów z RNA HIV-1 &lt; 50 kopii/ml w podgrupach</b>				
Wiek				
< 50 lat	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 lat	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Płeć				
Mężczyzna	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Kobieta	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Rasa				
Czarna	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Inna niż czarna	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Początkowe miano wirusa				
≤ 100 000 kopii/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100 000 kopii/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)

	Tydzień 48		Tydzień 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Początkowa liczba komórek CD4+				
< 200 komórek/mm <sup>3</sup>	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 komórek/mm <sup>3</sup>	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
<b>RNA HIV-1 &lt; 20 kopii/ml</b>	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Różnica w leczeniu	0,4% (95% CI: -3,0% do 3,8%)		5,4% (95% CI: 1,5% do 9,2%)	

E/C/F/TDF = elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/fumaran dizoproksylu tenofowiru

- a 48. tydzień był między dniem 294. a 377. (włącznie); 144. tydzień był między dniem 966. a 1049. (włącznie).
- b W obu badaniach stratyfikowano pacjentów według początkowego miana RNA HIV-1 ( $\leq 100\ 000$  kopii/ml,  $> 100\ 000$  kopii/ml do  $\leq 400\ 000$  kopii/ml lub  $> 400\ 000$  kopii/ml), według liczby komórek CD4+ ( $< 50$  komórek/ $\mu$ l,  $50$ - $199$  komórek/ $\mu$ l lub  $\geq 200$  komórek/ $\mu$ l) oraz według regionu (Stany Zjednoczone lub spoza Stanów Zjednoczonych).
- c Obejmuje pacjentów z mianem wirusa  $\geq 50$  kopii/ml w 48. lub 144. tygodniu; pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie ze względu na brak lub utratę skuteczności; pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane (ang. *adverse event*, AE), zgon lub brak lub utrata skuteczności i w chwili przerwania leczenia miano wirusa było  $\geq 50$  kopii/ml.
- d Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AE lub zgonu w dowolnej chwili od dnia 1. do końca badania, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych dotyczących leczenia w określonym przedziale czasowym.
- e Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż AE, zgon lub brak lub utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, zaprzestanie pojawiania się na wizytach kontrolnych, itp.

Średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowej wynosiło 230 komórek/mm<sup>3</sup> u pacjentów leczonych produktem Genvoya i 211 komórek/mm<sup>3</sup> u pacjentów leczonych E/C/F/TDF ( $p = 0,024$ ) w 48. tygodniu oraz 326 komórek/mm<sup>3</sup> u pacjentów leczonych produktem Genvoya i 305 komórek/mm<sup>3</sup> u pacjentów leczonych E/C/F/TDF ( $p = 0,06$ ) w 144. tygodniu.

#### Zakażeni HIV-1 pacjenci ze zmniejszonym mianem wirusa

W badaniu GS-US-292-0109 dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przy zmianie schematu leczenia efawirenzem (EFV)/emtrycytabiną (FTC)/dizoproksylem tenofowiru, FTC/dizoproksyl tenofowiru plus atazanawir (wzmacniany kobicystatem lub rytonawirem) lub E/C/F/TDF na produkt Genvoya w ramach randomizowanego, otwartego badania z udziałem zakażonych HIV-1 pacjentów dorosłych ze zmniejszonym mianem wirusa (RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml) ( $n = 1\ 436$ ). Pacjenci na początku badania musieli mieć trwale zmniejszone miano wirusa (RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml) przez co najmniej 6 miesięcy stosowania schematu leczenia i nie wykazywać mutacji oporności w HIV-1 na którykolwiek ze składników produktu Genvoya przed włączeniem do badania. Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 2:1 do grupy ze zmianą leczenia na produkt Genvoya na początku badania ( $n = 959$ ) lub grupy kontynuującej początkowy schemat leczenia przeciwretrowirusowego ( $n = 477$ ). Średni wiek pacjentów wynosił 41 lat (zakres 21-77), 89% stanowili mężczyźni, 67% było rasy białej, a 19% rasy czarnej. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 697 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres 79-1 951). Pacjentów stratyfikowano według poprzedniego schematu leczenia. W badaniu przesiewowym 42% pacjentów otrzymywało FTC/dizoproksyl tenofowiru plus atazanawir (wzmacniany kobicystatem lub rytonawirem), 32% pacjentów otrzymywało E/C/F/TDF, a 26% pacjentów otrzymywało EFV/FTC/dizoproksyl tenofowiru.

Zmiana leczenia ze schematu zawierającego dizoproksyl tenofowiru na produkt Genvoya okazała się lepiej utrzymywać RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml w porównaniu z pozostaniem przy początkowym schemacie leczenia (tabela 4).



**Tabela 4: Wyniki leczenia przeciwwirusowego w badaniu GS-US-292-0109 w tygodniach 48.<sup>a</sup> i 96.<sup>b</sup>**

	Tydzień 48		Tydzień 96	
	Genvoya (n = 959)	Początkowy schemat leczenia (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Początkowy schemat leczenia (n = 477)
<b>RNA HIV-1 &lt; 50 kopii/ml</b>	97%	93%	93%	89%
Różnica w leczeniu	4,1% (95% CI: 1,6% do 6,7%; p < 0,001 <sup>c</sup> )		3,7% (95% CI: 0,4% do 7,0%; p < 0,017 <sup>c</sup> )	
<b>RNA HIV-1 ≥ 50 kopii/ml<sup>d</sup></b>	1%	1%	2%	2%
<b>Brak danych wirusologicznych w 48./96. tygodniu</b>	2%	6%	5%	9%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z powodu działań niepożądanych lub zgon <sup>e</sup>	1%	1%	1%	3%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z innych przyczyn i ostatnio oznaczone HIV-1 RNA < 50 kopii/ml <sup>f</sup>	1%	4%	3%	6%
Brak danych w danym przedziale czasu, ale pacjent przyjmuje badany lek	0%	< 1%	1%	< 1%
<b>Odsetek (%) pacjentów z RNA HIV-1 &lt; 50 kopii/ml według poprzedniego schematu leczenia</b>				
EFV/FTC/dizoproksyl tenofowiru	96%	90%	90%	86%
FTC/dizoproksyl tenofowiru plus wzmacniany atazanawir	97%	92%	92%	88%
E/C/F/TDF	98%	97%	96%	93%

EFV = efawirenz; FTC = emtrycytabina; E/C/F/TDF = elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/fumaran dizoproksylu tenofowiru

a 48. tydzień był między dniem 294. a 377. (włącznie).

b 96. tydzień był między dniem 630. a 713. (włącznie).

c Wartość p testu wyższości porównującego wartości procentowe przeprowadzonego z powodzeniem leczenia przeciwwirusowego wywodziła się z testu CMH stratyfikowanego według wcześniejszego schematu leczenia (EFV/FTC/dizoproksyl tenofowiru, FTC/dizoproksyl tenofowiru plus wzmacniany atazanawir lub E/C/F/dizoproksyl tenofowiru).

d Obejmuje pacjentów z mianem wirusa ≥ 50 kopii/ml w 48. tygodniu lub 96. tygodniu; pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie ze względu na brak lub utratę skuteczności; pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane (ang. *adverse event*, AE), zgon lub brak lub utrata skuteczności i w chwili przerwania leczenia miano wirusa było ≥ 50 kopii/ml.

e Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AE lub zgonu w dowolnej chwili od dnia 1. do końca badania, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych dotyczących leczenia w określonym przedziale czasowym.

f Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż AE, zgon lub brak lub utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, zaprzestanie pojawiania się na wizytach kontrolnych, itp.

#### *Zakażeni HIV-1 pacjenci z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek*

W badaniu GS-US-292-0112 poddano ocenie skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Genvoya w otwartym badaniu klinicznym z udziałem 242 pacjentów zakażonych HIV-1 z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek (eGFR<sub>CG</sub>: 30-69 ml/min). Pacjenci mieli zmniejszone miano wirusa (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) przez co najmniej 6 miesięcy przed zmianą schematu leczenia na produkt Genvoya. Średni wiek wynosił 58 lat (zakres 24-82), w tym 63 pacjentów (26%) w wieku ≥ 65 lat. 79% pacjentów stanowili mężczyźni, 63% było rasy białej, 18% rasy czarnej, a 14% rasy azjatyckiej. 13% pacjentów było pochodzenia hiszpańskiego i latynoamerykańskiego. Na początku, 80 pacjentów (33%) miało eGFR<sub>CG</sub> < 50 ml/min, a 162 pacjentów eGFR<sub>CG</sub> ≥ 50 ml/min. Na początku

mediana eGFR wynosiła 56 ml/min. Średnia początkowa liczba komórek CD4<sup>+</sup> wynosiła 664 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres 126-1 813).

W 144. tygodniu, 83,1% (197/237) pacjentów utrzymało miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml po zmianie schematu leczenia na produkt Genvoya.

W badaniu klinicznym GS-US-292-1825 prowadzonym metodą otwartej próby z pojedynczym ramieniem oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Genvoya u 55 dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1 ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR<sub>CG</sub> < 15 ml/min), przewlekłe hemodializowanych, przez co najmniej 6 miesięcy przed zmianą schematu leczenia na produkt Genvoya. Pacjenci mieli zmniejszone miano wirusa (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) przez co najmniej 6 miesięcy przed zmianą schematu leczenia na produkt Genvoya.

Średni wiek wynosił 48 lat (zakres: 23-64). Siedemdziesiąt sześć procent pacjentów stanowili mężczyźni, 82% było rasy czarnej, a 18% rasy białej. Piętnaście procent pacjentów było pochodzenia latynoamerykańskiego. Średnia początkowa liczba komórek CD4<sup>+</sup> wynosiła 545 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: 205-1473). W 48. tygodniu u 81,8% pacjentów (45/55) utrzymało się miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml po zmianie schematu leczenia na produkt Genvoya. Nie stwierdzono istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych lipidów pobieranych na czczo, u pacjentów, którzy zmienili schemat leczenia na produkt Genvoya.

#### *Pacjenci równocześnie zakażeni HIV i HBV*

Podczas otwartego badania GS-US-292-1249 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Genvoya u dorosłych pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV-1 oraz przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Sześćdziesięciu dziewięciu z 72 pacjentów było wcześniej leczonych przeciwwirusowo dizoproksylem tenofowiru. Na początku leczenia produktem Genvoya 72 pacjentów miało zmniejszone miano HIV (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) przez przynajmniej 6 miesięcy przy jednocześnie zmniejszonym lub niezmnieszonym mianem DNA HBV oraz przy wyrównanej chorobie wątroby. Średnia wieku wynosiła 50 lat (zakres: 28–67 lat), 92% pacjentów stanowili mężczyźni, 69% było rasy białej, 18% rasy czarnej i 10% rasy azjatyckiej. Średnia początkowa liczba komórek CD4<sup>+</sup> wynosiła 636 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: 263–1498). Na początku leczenia osiemdziesiąt sześć procent pacjentów (62/72) miało zmniejszone miano HBV (DNA HBV < 29 j.m./ml), a u 42% (30/72) stwierdzono dodatni wynik HBeAg.

Spośród pacjentów, którzy mieli dodatni wynik HBeAg na początku leczenia, u 1/30 (3,3%) uzyskano serokonwersję do anty-HBe w 48. tygodniu. Spośród pacjentów, którzy na początku leczenia mieli dodatni wynik HBsAg, u 3/70 (4,3%) uzyskano serokonwersję do anty-HBs w 48 tygodniu.

W 48. tygodniu u 92% pacjentów (66/72) utrzymano wiremię RNA HIV-1 < 50 kopii/ml po zmianie leczenia na produkt Genvoya. Średnia zmiana liczby komórek CD4<sup>+</sup> w porównaniu do wartości początkowej w 48. tygodniu wynosiła –2 komórki/mm<sup>3</sup>. U dziewięćdziesięciu dwóch procent pacjentów (66/72) DNA HBV wynosiło < 29 j.m./ml w 48. tygodniu (przyjęto metodę analizy, gdzie brak danych = niepowodzenie). Spośród 62 pacjentów, u których miano HBV było zmniejszone na początku leczenia, u 59 pacjentów pozostało zmniejszone, a dla 3 pacjentów brakuje danych. Spośród 10 pacjentów, u których miano HBV nie było zmniejszone (DNA HBV ≥ 29 j.m./ml) na początku leczenia, u 7 pacjentów wiremia zmniejszyła się, u 2 pacjentów pozostała wykrywalna, a dla 1 pacjenta brakuje danych.

Dane kliniczne, dotyczące stosowania produktu Genvoya u uprzednio nieleczonych pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV, są ograniczone.

#### *Zmiany w wynikach pomiarów gęstości mineralnej kości*

W badaniach z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych, po 144 tygodniach leczenia stosowanie produktu Genvoya wiązało się z mniejszym zmniejszeniem gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) w porównaniu z E/C/F/TDF według analizy DXA biodra (średnia zmiana: –0,8% wobec –3,4%, p < 0,001) i kręgosłupa lędźwiowego (średnia zmiana: –0,9% wobec –3,0%, p < 0,001).

Poprawę BMD odnotowano w 96. tygodniu po zmianie schematu leczenia na produkt Genvoya ze schematu zawierającego dizoproksyl tenofowiru w porównaniu z zachowaniem schematu zawierającego dizoproksyl tenofowiru.

#### *Zmiany w wynikach pomiarów czynności nerek*

W badaniach z udziałem pacjentów dotychczas nieleczonych stosowanie produktu Genvoya wiązało się z mniejszym wpływem na parametry bezpieczeństwa nerek (według pomiaru po 144 tygodniach leczenia oszacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego metodą Cockcrofta-Gaulta oraz stosunku białka do kreatyniny w moczu i stosunku albuminy do kreatyniny w moczu po 96 tygodniach leczenia) w porównaniu z E/C/F/TDF (patrz również punkt 4.4). W ciągu 144 tygodni terapii żaden pacjent nie przerwał leczenia produktem Genvoya z powodu wystąpienia związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek w porównaniu do 12 pacjentów, którzy przegrali leczenie E/C/F/TDF ( $p < 0,001$ ).

Poprawa profilu bezpieczeństwa nerek utrzymała się przez 96 tygodni u pacjentów, u których zmieniono schemat leczenia na produkt Genvoya w porównaniu z pacjentami, którzy kontynuowali schemat leczenia zawierający dizoproksyl tenofowiru.

#### Dzieci i młodzież

##### *Badanie GS-US-292-0106*

W badaniu GS-US-292-0106 oceniano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę produktu Genvoya w badaniu otwartym z udziałem zakażonej HIV-1, dotychczas nieleczonej młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat o masie ciała  $\geq 35$  kg ( $n = 50$ ) w kohorcie 1., u dzieci z supresją wirusa w wieku od 7 do < 12 lat o masie ciała  $> 25$  kg ( $n = 52$ ) w kohorcie 2. oraz u dzieci z supresją wirusa w wieku od 3 do 9 lat o masie ciała od  $\geq 14$  do < 25 kg ( $n = 27$ ) w kohorcie 3.

Średni wiek pacjentów w kohorcie 1. wynosił 15 lat (zakres od 12 do 17), 44% było płci męskiej, 12% rasy azjatyckiej, a 88% rasy czarnej. Na początku badania, średnie miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,6  $\log_{10}$  kopii/ml, mediana liczby komórek CD4+ wynosiła 456 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: 95 do 1 110), a mediana CD4+% wynosiła 23% (zakres: 7 do 45%). Ogólnie u 22% początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło  $> 100\ 000$  kopii/ml.

W 48. tygodniu odsetek odpowiedzi wirusologicznej na produkt Genvoya u dotychczas nieleczonej, zakażonej HIV-1 młodzieży był podobny do odsetka odpowiedzi w badaniach z udziałem dotychczas nieleczonych dorosłych zakażonych HIV-1. Spośród pacjentów leczonych produktem Genvoya 92% (46/50) osiągnęło miano RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml. Średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowych wynosiło w 48. tygodniu 224 komórki/mm<sup>3</sup>. U trzech pacjentów leczenie przeciwwirusowe nie powiodło się w 48. tygodniu; nie wykryto oporności wirusologicznej na produkt Genvoya.

Średni wiek pacjentów w kohorcie 2. wynosił 10 lat (zakres: od 7 do 11), ich średnia masa ciała na początku badania wynosiła 32 kg (zakres: od 26 kg do 58 kg), 42% było płci męskiej, 25% rasy azjatyckiej, a 71% rasy czarnej. Na początku badania mediana liczby komórek CD4+ wynosiła 926 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: od 336 do 1611), a mediana CD4+ (w %) wynosiła 38% (zakres: od 23% do 51%).

Po zmianie leczenia na produkt Genvoya u 98% (51/52) pacjentów w kohorcie 2. utrzymywało się zmniejszone miano wirusa (RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml) w 48. tygodniu. W stosunku do wartości na początku badania średnia zmiana liczby komórek CD4+ oraz ich wartości procentowych wyniosła w 48. tygodniu, odpowiednio, -66 komórek/mm<sup>3</sup> oraz -0,6%. Jeden spośród 52 pacjentów spełniał kryteria włączenia do analizy oporności do zakończenia 48. tygodnia; nie wykryto pojawienia się oporności na produkt Genvoya do zakończenia 48. tygodnia.

Średni wiek pacjentów w kohorcie 3. wynosił 6 lat (zakres: od 3 do 9), średnia masa ciała na początku badania wynosiła 19 kg (zakres: od 15 do 24), 37% było płci męskiej, 11% rasy azjatyckiej, a 89%

rasy czarnej. Na początku badania mediana liczby komórek CD4<sup>+</sup> wynosiła 1061 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: od 383 do 2401), a mediana CD4<sup>+</sup> (w %) wynosiła 37% (zakres: od 24 do 53%).

Po zmianie leczenia na produkt Genvoya u 96% (26/27) pacjentów w kohorcie 3. utrzymywało się zmniejszone miano wirusa (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) w 48. tygodniu. W stosunku do wartości na początku badania średnia zmiana liczby komórek CD4<sup>+</sup> oraz ich wartości procentowych wyniosła w 48. tygodniu, odpowiednio, -179 komórek/mm<sup>3</sup> oraz 0,2%. U jednego pacjenta leczenie przeciwwirusowe nie powiodło się w 48. tygodniu; nie wykryto oporności wirusologicznej na produkt Genvoya do zakończenia 48. tygodnia.

#### *Badanie GS-US-292-1515*

W badaniu otwartym GS-US-292-1515 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Genvoya u młodzieży w wieku od 12 do 18 lat i o masie ciała  $\geq$  35 kg, z zakażeniem HIV-1 i supresją wirusa (n = 50).

Mediana wieku pacjentów objętych badaniem wynosiła 15 lat (zakres: od 12 do 17 lat), 64% stanowiły kobiety, a 98% pacjentów było rasy czarnej. W stosunku do wartości w punkcie początkowym mediana liczby komórek CD4<sup>+</sup> wynosiła 742 komórki/mm<sup>3</sup> (zakres: od 255 do 1246), a mediana zawartości procentowej komórek CD4<sup>+</sup> (CD4<sup>+</sup>%) wynosiła 34% (zakres: od 21 do 53%).

Po zmianie leczenia na produkt Genvoya u 90% (45/50) pacjentów supresja wirusa (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml) utrzymała się do 48. tygodnia. W stosunku do wartości na początku badania średnia zmiana liczby komórek CD4<sup>+</sup> oraz ich wartości procentowych w 48. tygodniu wyniosła odpowiednio -43 komórki/mm<sup>3</sup> i -0,1%. U pięciu pacjentów doszło do niepowodzenia wirusologicznego do momentu zakończenia badania; nie stwierdzono żadnej fenotypowej ani genotypowej oporności na produkt Genvoya.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym z pożywieniem pacjentom zakażonym HIV-1 zaobserwowano maksymalne stężenia w osoczu dla elwitegrawiru około 4 godzin po podaniu, dla kobicystatu 3 godziny po podaniu, dla emtrycytabiny 3 godziny po podaniu, a dla alafenamidu tenofowiru 1 godzinę po podaniu. Średnie wartości  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  i  $C_{trough}$  w stanie stacjonarnym (wartość średnia  $\pm$  SD) u pacjentów zakażonych HIV-1 wynosiły odpowiednio  $1,7 \pm 0,39$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $23 \pm 7,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  i  $0,45 \pm 0,26$   $\mu\text{g/ml}$  dla elwitegrawiru, co stanowi iloraz hamowania  $\sim 10$  (stosunek  $C_{trough}$ :  $IC_{95}$  po korekcji względem wiązania się z białkami HIV-1 typu dzikiego). Średnie wartości  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  i  $C_{trough}$  w stanie stacjonarnym (wartość średnia  $\pm$  SD) wynosiły odpowiednio  $1,1 \pm 0,40$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $8,3 \pm 3,8$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  i  $0,05 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$  dla kobicystatu,  $1,9 \pm 0,5$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $13 \pm 4,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  i  $0,14 \pm 0,25$   $\mu\text{g/ml}$  dla emtrycytabiny. Średnie wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{tau}$  w stanie stacjonarnym dla alafenamidu tenofowiru wynosiły odpowiednio  $0,16 \pm 0,08$   $\mu\text{g/ml}$  i  $0,21 \pm 0,15$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

W przypadku elwitegrawiru  $C_{max}$  i AUC wzrosły przy lekkim posiłku o 22% i 36%, a przy posiłku o dużej zawartości tłuszczu o 56% i 91% w porównaniu z warunkami na czczo. Ekspozycja na kobicystat nie uległa zmianie przy lekkim posiłku, i chociaż doszło do niewielkiego zmniejszenia wartości  $C_{max}$  i AUC odpowiednio o 24% i 18% przy posiłku o dużej zawartości tłuszczu, nie stwierdzono różnic w jego działaniu zwiększającym moc farmakologiczną elwitegrawiru. Ekspozycja na emtrycytabinę nie uległa zmianie przy lekkim posiłku ani przy posiłku o dużej zawartości tłuszczu. W porównaniu z warunkami na czczo, podawanie produktu Genvoya z lekkim posiłkiem ( $\sim 400$  kcal, 20% tłuszczu) lub posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu ( $\sim 800$  kcal, 50% tłuszczu) nie miało wpływu na ekspozycję na alafenamid tenofowiru w klinicznie znaczącym zakresie (AUC wyższe odpowiednio o około 15% i 18% przy lekkim posiłku lub posiłku o dużej zawartości tłuszczu w porównaniu z warunkami na czczo).

## Dystrybucja

Elwitegrawir wiąże się z białkami osocza ludzkiego w 98-99% i jest to niezależne od stężenia leku w zakresie od 1 ng/ml do 1,6 µg/ml. Stosunek stężenia leku w osoczu do stężenia we krwi wynosi średnio 1,37.

Kobicystat wiąże się z białkami osocza ludzkiego w 97-98% i stosunek stężenia leku w osoczu do stężenia we krwi wynosi średnio 2.

W warunkach *in vitro* stopień wiązania emtrycytabiny z białkami osocza ludzkiego wynosił < 4% i był niezależny od stężenia w zakresie 0,02-200 µg/ml. Przy maksymalnym stężeniu w osoczu stosunek stężenia leku w osoczu do stężenia we krwi wynosił średnio ~ 1,0, a stosunek stężenia leku w nasieniu do stężenia w osoczu wynosił średnio ~ 4,0.

W warunkach *in vitro* stopień wiązania tenofowiru z białkami osocza ludzkiego wynosi < 0,7% i jest niezależny od stężenia w zakresie 0,01-25 µg/ml. W warunkach *ex vivo* stopień wiązania się alafenamidu tenofowiru z białkami osocza ludzkiego w próbkach zebranych podczas badań klinicznych wynosił około 80%.

## Metabolizm

Elwitegrawir podlega głównie metabolizmowi oksydacyjnemu za pośrednictwem CYP3A, a następnie glukuronizacji przez enzymy UGT1A1/3. Po podaniu doustnym wzmocnionego elwitegrawiru znakowanego <sup>14</sup>C, elwitegrawir był dominującą substancją w osoczu, stanowiącą ~ 94% radioaktywności we krwi krążącej. Stężenia metabolitów aromatycznej i alifatycznej hydroksylacji lub glukuronidacji były bardzo małe, miały znacznie mniejszą aktywność przeciwwirusową przeciwko HIV-1 i nie mają wpływu na ogólną aktywność przeciwwirusową elwitegrawiru.

Kobicystat jest metabolizowany drogą utleniania za pośrednictwem CYP3A (głównie) i CYP2D6 (w mniejszym stopniu) i nie ulega glukuronidacji. Po podaniu doustnym kobicystatu znakowanego <sup>14</sup>C, niezmienny kobicystat w osoczu stanowił 99% radioaktywności we krwi krążącej.

Badania *in vitro* wskazują, że emtrycytabina nie jest inhibitorem enzymów CYP u człowieka. Po podaniu emtrycytabiny znakowanej <sup>14</sup>C, odzyskano pełną dawkę emtrycytabiny w moczu (~86%) i kale (~14%). 13% dawki odzyskano w moczu w postaci trzech domniemych metabolitów. Biotransformacja emtrycytabiny obejmuje utlenianie reszty tiolowej do diastereoizomerów 3'-sulfotlenku (~9% dawki) oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym prowadzące do powstania 2'-O-glukuronidu (~4% dawki). Nie rozpoznano innych metabolitów.

Metabolizm jest główną drogą eliminacji alafenamidu tenofowiru u człowieka, co stanowi > 80% dawki doustnej. Badania *in vitro* wykazały, że alafenamid tenofowiru jest metabolizowany do tenofowiru (główny metabolit) przez katepsynę A w komórkach PBMC (w tym limfocytach i innych komórkach docelowych HIV) i w makrofagach oraz przez esterazę karboksylową-1 w hepatocytach. W warunkach *in vivo*, alafenamid tenofowiru ulega hydrolizacji w komórkach, w wyniku tego powstaje tenofowir (główny metabolit), który ulega fosforylacji do aktywnego metabolitu difosforanu tenofowiru. W badaniach klinicznych z udziałem ludzi, dawka doustna 10 mg alafenamidu tenofowiru w produkcie Genvoya prowadziła do stężenia difosforanu tenofowiru > 4-krotnie większego w komórkach PBMC i > 90% mniejszego stężenia tenofowiru w osoczu w porównaniu z dawką doustną 245 mg dizoproksylu tenofowiru (w postaci fumaranu) w E/C/F/TDF.

W warunkach *in vitro* alafenamid tenofowiru nie jest metabolizowany przez CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6. Alafenamid tenofowiru jest minimalnie metabolizowany przez CYP3A4. Równoczesne podawanie z efawirenzem, będącym próbnym umiarkowanym induktorem CYP3A, nie miało istotnego wpływu na ekspozycję na alafenamid tenofowiru. Po podaniu alafenamidu tenofowiru, radioaktywność <sup>14</sup>C w osoczu wykazała zależny od czasu profil z alafenamidem tenofowiru jako najliczniejszą substancją w pierwszych kilku godzinach i kwasem moczowym w pozostałym okresie.

## Eliminacja

Po podaniu doustnym elwitegrawiru znakowanego  $^{14}\text{C}$  wzmocnionego rytonawirem, 94,8% dawki odzyskano w kale, co jest zgodne z wydalaniem wątrobowo-żółciowym elwitegrawiru; 6,7% podanej dawki było wydalane z moczem. Mediana końcowego okresu półtrwania elwitegrawiru w osoczu po podaniu E/C/F/TDF wynosi około 12,9 godziny.

Po podaniu doustnym kobicystatu znakowanego  $^{14}\text{C}$ , 86% i 8,2% dawki odzyskano odpowiednio w kale i w moczu. Mediana końcowego okresu półtrwania kobicystatu w osoczu po podaniu E/C/F/TDF wynosi około 3,5 godziny i związana z nim ekspozycja na kobicystat zapewnia wartość  $C_{\text{trough}}$  elwitegrawiru około 10-krotnie przewyższającą  $\text{IC}_{95}$  po korekcji względem wiązania się z białkami HIV-1 typu dzikiego.

Emtrycytabina jest wydalana głównie przez nerki z całkowitym odzyskiem dawki wydalanej z moczem (około 86%) oraz kałem (około 14%). Trzyście procent dawki emtrycytabiny zostało odzyskane w moczu w postaci trzech metabolitów. Ogólnoustrojowy klirens emtrycytabiny wynosił średnio 307 ml/min. Po podaniu doustnym okres półtrwania eliminacji emtrycytabiny wynosi około 10 godzin.

Wydalenie przez nerki niezmienionego alafenamidu tenofowiru ma drugorzędne znaczenie, przy czym < 1% dawki wydalana się z moczem. Alafenamid tenofowiru jest wydalany głównie w następstwie metabolizacji do tenofowiru. Mediana okresu półtrwania w osoczu wynosi w przypadku alafenamidu tenofowiru 0,51 godziny, a w przypadku tenofowiru 32,37 godziny. Tenofowir jest wydalany z organizmu przez nerki zarówno w drodze przesączania kłębuszkowego, jak również aktywnego wydzielenia kanalikowego.

## Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

### *Wiek, płeć i pochodzenie etniczne*

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic związanych ze stosowaniem elwitegrawiru wzmocnionego kobicystatem, kobicystatu, emtrycytabiny lub alafenamidu tenofowiru w farmakokinetyce ze względu na płeć lub pochodzenie etniczne.

Ekspozycje na elwitegrawir, kobicystat, emtrycytabinę, tenofowir i alafenamid tenofowiru osiągnięte u 24 pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat otrzymujących produkt Genvoya w badaniu GS-US-292-0106 były podobne do ekspozycji osiągniętych u dotychczas nieleczonych dorosłych po podaniu produktu Genvoya (tabela 5).

**Tabela 5: Farmakokinetyka elwitegrawiru, kobicystatu, emtrycytabiny, tenofowiru i alafenamidu tenofowiru u młodzieży i dorosłych dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo**

	Młodzież w wieku od 12 do < 18 lat, $\geq 35$ kg					Dorośli				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG <sup>a</sup>	COBI <sup>a</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>b</sup>	TFV <sup>b</sup>	EVG <sup>c</sup>	COBI <sup>c</sup>	FTC <sup>c</sup>	TAF <sup>f</sup>	TFV <sup>f</sup>
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	23 840,1 (25,5)	8 240,8 (36,1) <sup>b</sup>	14 424,4 (23,9)	242,8 <sup>c</sup> (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 <sub>max</sub> (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 <sub>tau</sub> (ng/ml)	300,8 (81,0)	25,0 (180,0) <sup>d</sup>	102,4 (38,9) <sup>b</sup>	nd.	10,0 (19,6)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	nd.	10,6 (28,5)

EVG = elwitegrawir; COBI = kobicystat; FTC = emtrycytabina; TAF = fumaran alafenamidu tenofowiru; TFV = tenofowir  
nd. = nie dotyczy

Dane przedstawiono jako wartości średnie (%CV).

a n = 24 pacjentów z grupy młodzieży

b n = 23 pacjentów z grupy młodzieży

c AUC<sub>last</sub>

d n = 15 pacjentów z grupy młodzieży

e n = 19 dorosłych

f n = 539 (TAF) lub 841 (TFV) dorosłych

Średnie ekspozycje na elwitegrawir, kobicystat, emtrycytabinę, tenofowir i alafenamid tenofowiru uzyskane u dzieci w wieku od 8 do < 12 lat (> 25 kg; n = 23) otrzymujących produkt Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg w badaniu GS-US-292-0106 były większe (od 20 do 80%) niż średnie ekspozycje uzyskane u dorosłych (tabela 6).

**Tabela 6: Farmakokinetyka elwitegrawiru, kobicystatu, emtrycytabiny, tenofowiru i alafenamidu tenofowiru u dzieci (w wieku od 8 do < 12 lat, o masie ciała > 25 kg) z supresją wirusa i dorosłych z supresją wirusa**

	Dzieci w wieku od 8 do < 12 lat, > 25 kg					Dorośli				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG <sup>a</sup>	COBI <sup>a</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>a</sup>	TFV <sup>a</sup>	EVG <sup>c</sup>	COBI <sup>c</sup>	FTC <sup>c</sup>	TAF <sup>f</sup>	TFV <sup>f</sup>
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	33 813,9 (57,8) <sup>b</sup>	15 890,7 (51,7) <sup>c</sup>	20 629,2 (18,9) <sup>b</sup>	332,9 <sup>d</sup> (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 <sub>max</sub> (ng/ml)	3055,2 (38,7)	2079,4 (46,7)	3397,4 (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 <sub>tau</sub> (ng/ml)	370,0 (118,5)	96,0 (168,7)	114,9 (24,1)	nd.	15,1 (24,9)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	nd.	10,6 (28,5)

EVG = elwitegrawir; COBI = kobicystat; FTC = emtrycytabina; TAF = fumaran alafenamidu tenofowiru; TFV = tenofowir  
nd. = nie dotyczy

Dane przedstawiono jako średnie wartości (%CV).

a n = 23 dzieci

b n = 22 dzieci

c n = 20 dzieci

d AUC<sub>last</sub>

e n = 19 dorosłych

f n = 539 (TAF) lub 841 (TFV) dorosłych

Średnie ekspozycje na elwitegrawir, kobicystat, emtrycytabinę, tenofowir i alafenamid tenofowiru uzyskane u dzieci w wieku ≥ 2 lat (od ≥ 14 do < 25 kg; n = 27) otrzymujących produkt Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg w badaniu GS-US-292-0106 były ogólnie większe (mniej niż dwukrotnie) niż średnie ekspozycje uzyskane u dorosłych otrzymujących produkt Genvoya w dawce 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (tabela 7).

**Tabela 7: Farmakokinetyka elwitegrawiru, kobicystatu, emtrycytabiny, tenofowiru i alafenamidu tenofowiru u dzieci (w wieku od ≥ 2, o masie ciała od ≥ 14 do < 25 kg) i dorosłych z supresją wirusa**

	Dzieci w wieku ≥ 2 lat, o masie ciała od ≥ 14 do < 25 kg					Dorośli				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG <sup>a</sup>	COBI <sup>b</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>a</sup>	TFV <sup>a</sup>	EVG <sup>g</sup>	COBI <sup>g</sup>	FTC <sup>g</sup>	TAF <sup>h</sup>	TFV <sup>h</sup>
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	33 245,6 (46,6) <sup>b</sup>	14 485,2 (49,5) <sup>d</sup>	19 468, 1 (28,9)	327,8 <sup>f</sup> (59,5)	334,9 (22,9)	22 797, 0 (34,7)	9459,1 (33,9)	11 714, 1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3297,2 (52,2)	1525,5 (51,7)	3007,4 (37,8)	286,6 (72,2)	19,6 (24,1)	2113,1 (33,7)	1450,3 (28,4)	2056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	277,5 (80,5) <sup>c</sup>	23,0 (100,2) <sup>e</sup>	82,5 (32,1)	nd.	11,4 (23,2)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	nd.	10,6 (28,5)

EVG = elwitegrawir; COBI = kobicystat; FTC = emtrycytabina; TAF = fumaran alafenamidu tenofowiru; TFV = tenofowir  
nd. = nie dotyczy

Dane przedstawiono jako średnie wartości (%CV).

a n = 27 dzieci

b n = 24 dzieci

c n = 22 dzieci

d n = 21 dzieci

e n = 18 dzieci

f AUC<sub>last</sub>

g n = 19 dorosłych

h n = 539 (TAF) lub 841 (TFV) dorosłych

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce elwitegrawiru, kobicystatu, alafenamidu tenofowiru lub tenofowiru pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany CrCl  $\geq 15$  ml/min i  $< 30$  ml/min) w badaniach fazy I odpowiednio elwitegrawiru wzmocnionego kobicystatem lub alafenamidu tenofowiru. W oddzielnym badaniu fazy I samej emtrycytabiny, średnia ekspozycja ogólnoustrojowa na emtrycytabinę była większa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany CrCl  $< 30$  ml/min) ( $33,7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) niż u osób z prawidłową czynnością nerek ( $11,8 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu Genvoya u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacowany CrCl  $\geq 15$  ml/min i  $< 30$  ml/min).

Ekspozycje na emtrycytabinę i tenofowir u 12 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl  $< 15$  ml/min), przewlekle hemodializowanych, którzy otrzymywali produkt Genvoya w badaniu GS-US-292-1825, były znacząco większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce elwitegrawiru, kobicystatu lub alafenamidu tenofowiru u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekle hemodializowanych, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Nie zidentyfikowano nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, przewlekle hemodializowanych, otrzymujących produkt Genvoya (patrz punkt 4.8).

Brak danych na temat farmakokinetyki elwitegrawiru, kobicystatu, emtrycytabiny lub alafenamidu tenofowiru u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (oszacowany CrCl  $< 15$  ml/min), niepoddawanych przewlekle hemodializie. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania elwitegrawiru, kobicystatu, emtrycytabiny ani alafenamidu tenofowiru u tych pacjentów.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Zarówno elwitegrawir, jak i kobicystat są głównie metabolizowane i wydalane przez wątrobę. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki elwitegrawiru wzmocnionego kobicystatem z udziałem pacjentów niezakażonych HIV-1 z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B według klasyfikacji Childa-Pugha). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce elwitegrawiru lub kobicystatu pomiędzy pacjentami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby a uczestnikami badania z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stopień C według klasyfikacji Childa-Pugha) na farmakokinetykę elwitegrawiru ani kobicystatu.

Nie badano farmakokinetyki emtrycytabiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; jednakże emtrycytabina nie jest w znacznym stopniu metabolizowana przez enzymy wątrobowe, więc wpływ niewydolności wątroby powinien być ograniczony.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian farmakokinetyki alafenamidu tenofowiru ani jego metabolitu tenofowiru u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby całkowite stężenie alafenamidu tenofowiru i tenofowiru w osoczu jest mniejsze niż stężenie obserwowane u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Stężenie niezwiązanego (wolnego) alafenamidu tenofowiru w osoczu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest podobne do stężenia obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, po uwzględnieniu wartości skorygowanej o wiązanie z białkami osocza.

*Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) wirusem zapalenia wątroby typu C*  
Nie oceniono w pełni farmakokinetyki emtrycytabiny i alafenamidu tenofowiru u pacjentów równocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C. Ograniczone dane z analizy farmakokinetyki populacji (n = 24) wykazały, że równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C nie miało klinicznie znaczącego wpływu na ekspozycję na wzmocniony elwitegrawir.



### Ciąża i okres poporodowy

Wyniki zgłoszone w prospektywnym badaniu (IMPAACT P1026s) wskazują, że leczenie schematami zawierającymi kobicystat i elwitegrawir podczas ciąży powoduje zmniejszenie ekspozycji na elwitegrawir i kobicystat (tabela 8).

**Tabela 8: Zmiany parametrów farmakokinetycznych z badania IMPAACT P1026s elwitegrawiru i kobicystatu u kobiet otrzymujących schematy zawierające kobicystat i elwitegrawir w drugim i trzecim trymestrze ciąży w porównaniu ze sparowanymi danymi z okresu poporodowego**

Porównanie ze sparowanymi danymi z okresu poporodowego, n	Średnia % zmiana parametrów farmakokinetycznych elwitegrawiru <sup>a</sup>			Średnia % zmiana parametrów farmakokinetycznych kobicystatu <sup>a</sup>		
	AUC <sub>24</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>24</sub>	AUC <sub>24</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>24</sub>
2T/PP, n = 14	↓ 24% <sup>b</sup>	↓ 8%	↓ 81% <sup>b</sup>	↓ 44% <sup>b</sup>	↓ 28% <sup>b</sup>	↓ 60% <sup>b</sup>
3T/PP, n = 24	↓ 44% <sup>b</sup>	↓ 28% <sup>b</sup>	↓ 89% <sup>b</sup>	↓ 59% <sup>b</sup>	↓ 38% <sup>b</sup>	↓ 76% <sup>b</sup>

2T = drugi trymestr; 3T = trzeci trymestr; PP = okres poporodowy

a porównania parami

b P < 0,10 w porównaniu z okresem poporodowym

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Uzyskano ujemny wynik dla elwitegrawiru w teście mutagenności bakteryjnej *in vitro* (test Ames) i ujemny wynik w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczura po zastosowaniu w dawkach do 2 000 mg/kg. W teście aberracji chromosomalnych w warunkach *in vitro* uzyskano ujemny wynik dla elwitegrawiru z aktywacją metaboliczną, jednakże bez aktywacji zaobserwowano niejednoznaczne odpowiedzi.

Kobicystat nie wykazywał działania mutagennego lub klastrogennego w standardowych badaniach genotoksyczności. Badania *ex vivo* na królikach i *in vivo* na psach wskazują, że kobicystat w stężeniu, co najmniej 11-krotnie większym niż w przypadku ekspozycji u człowieka po zastosowaniu w zalecanej dawce dobowej 150 mg, wykazuje niewielką zdolność do wydłużania odstępu QT i może nieznacznie wydłużyć odstęp PR oraz zmniejszyć czynność lewej komory serca. W badaniu klinicznym z udziałem 35 zdrowych osób, wyniki badań echokardiograficznych przeprowadzonych na początku badania i po otrzymaniu 150 mg kobicystatu raz na dobę, przez co najmniej 15 dni nie wykazały klinicznie istotnych zmian w czynności lewej komory serca.

Badania toksyczności reprodukcyjnej na szczurach i królikach z zastosowaniem kobicystatu nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciążę lub parametry płodu. Zaobserwowano jednak u szczurów zwiększony stopień utrat ciąży po zagnieżdżeniu zarodka i zmniejszenie masy ciała płodów związane ze znacznym zmniejszeniem masy ciała matki po zastosowaniu w dawce 125 mg/kg/dobę.

Dane niekliniczne dotyczące emtrycytabiny, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Elwitegrawir, kobicystat i emtrycytabina wykazały niską rakotwórczość u myszy i szczurów.

Badania niekliniczne z zastosowaniem alafenamidu tenofowiru u szczurów i psów ujawniły, że kości i nerki są głównymi narządami docelowymi toksyczności. Toksyczne oddziaływanie na kościec odnotowano jako zmniejszoną gęstość mineralną kości u szczurów i psów w przypadku co najmniej cztery razy większej ekspozycji na tenofowir niż oczekiwana po podaniu produktu Genvoya. Występował minimalny naciek histiocytów w oku psów w przypadku odpowiednio około 4- i 17-krotnie większej ekspozycji na alafenamid tenofowiru i tenofowir niż oczekiwana po podaniu produktu Genvoya.

Alafenamid tenofowiru nie wykazywał działania mutagennego lub klastogennego w standardowych badaniach genotoksyczności.

Ponieważ ekspozycja na tenofowir u szczurów i myszy po podaniu alafenamidu tenofowiru jest mniejsza niż po podaniu dizoproksylu tenofowiru, przeprowadzono badania rakotwórczości oraz badanie około- i poporodowe u szczurów tylko z zastosowaniem dizoproksylu tenofowiru. Nie ujawniono szczególnego zagrożenia dla człowieka na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa. Badania toksycznego wpływu na rozrodczość, przeprowadzone na szczurach i królikach, nie wykazały wpływu na przebieg kojarzenia zwierząt, płodność, ciążę ani parametry płodu. Jednak dizoproksyl tenofowiru zmniejszał wskaźnik żywotności i masę ciała młodych w badaniu toksyczności około- i poporodowej podczas stosowania w dawkach toksycznych dla matki.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza (w postaci jednowodnej)  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Kroskarmeloza sodowa  
Hydroksypropyloceluloza (E463)  
Krzemionka (E551)  
Sodu laurylosiarczan  
Magnezu stearynian

#### Otoczka

Alkohol poliwinylowy (E1203)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Glikol polietylenowy (E1521)  
Talk (E553b)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Indygotyna, lak aluminiowy (E132) (tylko tabletki Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg)  
Żelaza tlenek czarny (E172) (tylko tabletki Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), z polipropylenowym wieczkiem z gwintem ciągłym zabezpieczającym przed dostępem dzieci, wyłożona aktywowaną przez indukcję wyściółką z folii aluminiowej, zawierająca 30 tabletek powlekanych. Każda butelka zawiera żel krzemionkowy jako środek osuszający oraz watę poliestrową.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych i tekturowe pudełka zawierające 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2015  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 września 2020

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OZNAKOWANIE BUTELKI I TEKTUROWEGO PUDEŁKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane  
elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg elwitegrawiru, 150 mg kobicystatu, 200 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 10 mg alafenamidu tenofowiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę – dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych

30 tabletek

90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

90 (3 butelki po 30) tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności



**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. **Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1061/001 30 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1061/002 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC {numer}  
SN {numer}  
NN {numer}  
[Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OZNAKOWANIE BUTELKI I TEKTUROWEGO PUDEŁKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletki powlekane  
elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 90 mg elwitegrawiru, 90 mg kobicystatu, 120 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 6 mg alafenamidu tenofowiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę – dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych

30 tabletek

90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

90 (3 butelki po 30) tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. **Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1061/003 30 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1061/004 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg [tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora. [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC {numer}  
SN {numer}  
NN {numer}  
[Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg tabletki powlekane**  
**Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tabletki powlekane**  
elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Genvoya i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Genvoya
3. Jak przyjmować lek Genvoya
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Genvoya
6. Zawartość opakowania i inne informacje

**Jeśli lek Genvoya został przepisany dziecku należy pamiętać, że wszystkie informacje zawarte w niniejszej ulotce dotyczą dziecka (w tym przypadku należy przeczytać „dziecko” zamiast „pacjent”).**

### 1. Co to jest lek Genvoya i w jakim celu się go stosuje

Lek Genvoya zawiera cztery substancje czynne:

- **elwitegrawir**, lek przeciwwirusowy znany jako inhibitor integrazy
- **kobicystat**, który zwiększa (nasila) działania elwitegrawiru
- **emtrycytabinę**, lek przeciwwirusowy znany jako nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI)
- **alafenamid tenofowiru**, lek przeciwwirusowy znany jako nukleotydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI)

Lek Genvoya jest pojedynczą tabletką stosowaną w **leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności 1 (HIV-1)** u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 14 kg.

Lek Genvoya zmniejsza ilość HIV w organizmie pacjenta. Poprawia to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem HIV.

### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Genvoya

**Kiedy nie przyjmować leku Genvoya**

- **Jeśli pacjent ma uczulenie na elwitegrawir, kobicystat, emtrycytabinę, alafenamid tenofowiru** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 tej ulotki).

- **Jeśli pacjent przyjmuje jeden z następujących leków:**
  - **alfuzosyna** (stosowana w leczeniu powiększonego gruczołu krokowego)
  - **dabigatran** (stosowany w zapobieganiu powstawania i leczeniu zakrzepów krwi)
  - **amiodaron, chinidyna** (stosowane w regulacji niemiarowej pracy serca)
  - **karbamazepina, fenobarbital, fenytoina** (stosowane w zapobieganiu napadom drgawkowym)
  - **ryfampicyna** (stosowana w zapobieganiu i leczeniu gruźlicy i innych zakażeń)
  - **dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina** (stosowane w leczeniu migrenowych bólów głowy)
  - **cyzapryd** (stosowany w leczeniu niektórych problemów żołądkowych)
  - **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*, lek ziołowy stosowany w depresji i lęku) lub produkty, które go zawierają.
  - **lomitapid, lowastatyna, symwastatyna** (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi)
  - **lurazydon, pimozyd** (stosowane w leczeniu zaburzeń myśli lub emocji)
  - **syldenafil** (w razie stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – choroby płuc, która powoduje trudności w oddychaniu)
  - **midazolam** podawany doustnie, **triazolam** (stosowane w celu ułatwienia zasypiania i (lub) zmniejszenia lęku)

→ Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, **nie powinien on przyjmować leku Genvoya i powinien natychmiast powiadomić o tym lekarza.**

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Podczas przyjmowania leku Genvoya pacjent musi być pod opieką lekarza.

Ten lek nie wyleczy z zakażenia HIV. U osób przyjmujących lek Genvoya wciąż mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem HIV.

**Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Genvoya należy omówić to z lekarzem:**

- **jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub w przeszłości występowała choroba wątroby, w tym zapalenie wątroby.** Pacjenci z chorobami wątroby, w tym z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, przyjmujący leki przeciwretrowirusowe, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się śmiercią działań niepożądanych dotyczących wątroby. U pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B lekarz ustali najbardziej odpowiedni schemat leczenia.
 

**Jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B,** zaburzenia czynności wątroby mogą się nasilić po przerwaniu przyjmowania leku Genvoya. Ważne jest, aby nie przerywać przyjmowania leku Genvoya bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, patrz punkt 3, *Nie przerywać przyjmowania leku Genvoya.*
- **jeśli pacjent ma chorobę nerek lub jeśli w badaniach wykryto zaburzenia czynności nerek.** Lekarz może zlecić badania krwi w celu monitorowania czynności nerek w momencie rozpoczęcia i w trakcie leczenia lekiem Genvoya.

### Podczas przyjmowania leku Genvoya

Po rozpoczęciu przyjmowania leku Genvoya należy zwracać uwagę na:

- **objawy stanu zapalnego lub zakażenia**
- **ból stawów, sztywność lub schorzenia kości**

→ **W przypadku zaobserwowania takich objawów należy niezwłocznie powiadomić lekarza.** Aby uzyskać więcej informacji, patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane.*

U osób długotrwale przyjmujących lek Genvoya mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek (patrz *Ostrzeżenia i środki ostrożności*).

## Dzieci i młodzież

**Leku nie należy podawać dzieciom** w wieku poniżej 2 lat, lub o masie ciała mniejszej niż 14 kg, niezależnie od wieku. Stosowanie leku Genvoya u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała mniejszej niż 14 kg nie było dotychczas badane.

## Lek Genvoya a inne leki

**Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.** Lek Genvoya może oddziaływać wzajemnie z innymi lekami. W rezultacie może mieć to wpływ na ilość leku Genvoya lub innych leków we krwi. Może to spowodować, że leki nie będą działały prawidłowo lub może nasilić działania niepożądane. W niektórych przypadkach może być konieczne dostosowanie dawki przez lekarza lub sprawdzenie stężenia leków we krwi.

### Leki, których nigdy nie wolno przyjmować z lekiem Genvoya, to:

- **alfuzosyna** (stosowana w leczeniu powiększonego gruczołu krokowego)
- **amiodaron, chinidyna** (stosowane w regulacji niemiarowej pracy serca)
- **karbamazepina, fenobarbital, fenytoina** (stosowane w zapobieganiu napadom drgawkowym)
- **dabigatran** (stosowany w zapobieganiu powstawania i leczeniu zakrzepów krwi)
- **ryfampicyna** (stosowana w zapobieganiu i leczeniu gruźlicy i innych zakażeń)
- **dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina** (stosowane w leczeniu migrenowych bólów głowy)
- **cyzapryd** (stosowany w leczeniu niektórych problemów żołądkowych)
- **dziurawiec zwyczajny** (*Hypericum perforatum*, lek ziołowy stosowany w depresji i lęku) lub produkty, które go zawierają
- **lomitapid, lowastatyna, symwastatyna** (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi)
- **lurazydon, pimozyd** (stosowane w leczeniu zaburzeń myśli lub emocji)
- **syldenafil** (w razie stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – choroby płuc, która powoduje trudności w oddychaniu)
- **midazolam** podawany doustnie, **triazolam** (stosowane w celu ułatwienia zasypiania i (lub) zmniejszenia lęku)

→ Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, **nie może przyjmować leku Genvoya i powinien niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.**

### Leki stosowane w leczeniu zapalenia wątroby typu B:

Nie należy przyjmować leku Genvoya z lekami zawierającymi:

- **alafenamid tenofowiru**
- **dizoproksyl tenofowiru**
- **lamiwudynę**
- **dipiwoksyl adefowiru**

→ **Należy poinformować lekarza**, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków.

### Inne rodzaje leków:

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli pacjent przyjmuje:

- **leki przeciwgrzybicze**, stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych, takie jak:
  - ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol i flukonazol
- **antybiotyki**, stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, w tym gruźlicy, zawierające:
  - ryfabutyne, klarytromycynę i telitromycynę

- **leki przeciwdepresyjne**, stosowane w leczeniu depresji:
    - leki zawierające trazodon lub escitalopram
  - **leki uspokajające i nasenne**, stosowane w leczeniu lęku:
    - buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem i lorazepam
  - **leki immunosupresyjne**, stosowane w celu kontrolowania odpowiedzi układu immunologicznego organizmu po przeszczepie, takie jak:
    - cyklosporyna, syrolimus i takrolimus
  - **kortykosteroidy**, w tym:
    - betametazon, budezonid, flutykazon, mometazon, prednizon, triamcynolon.
 Leki te są stosowane w leczeniu alergii, astmy, chorób zapalnych jelit, stanów zapalnych skóry, oczu, stawów i mięśni oraz innych stanów zapalnych. Leki te są zazwyczaj przyjmowane doustnie, w postaci inhalacji, wstrzykiwane lub podawane na skórę lub do oka. Jeżeli nie można stosować leków alternatywnych, produkt należy stosować tylko po dokonaniu oceny medycznej i pod warunkiem ścisłej obserwacji pacjenta przez lekarza prowadzącego, w celu wykrycia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów.
  - **leki stosowane w leczeniu cukrzycy**:
    - metformina
  - **pigułki antykoncepcyjne**, stosowane w celu zapobiegania ciąży
  - **leki na zaburzenia erekcji**, stosowane w leczeniu impotencji, takie jak:
    - sildenafil, tadalafil i wardenafil
  - **leki na serce**, takie jak:
    - digoksyna, dyzopiramid, flekainid, lidokaina (w postaci zastrzyków), meksyletyna, propafenon, metoprolol, tymolol, amlodypina, diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina i werapamil
  - **leki stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego**:
    - bozentan i tadalafil
  - **leki przeciwzakrzepowe**, stosowane w zapobieganiu powstawania i leczeniu zakrzepów krwi, takie jak:
    - apiksaban, edoksaban, rywaroksaban i warfaryna
  - **leki rozszerzające oskrzela**, stosowane w leczeniu astmy i innych schorzeń związanych z płucami:
    - salmeterol
  - **leki zmniejszające stężenie cholesterolu**, takie jak:
    - atorwastatyna i pitawastatyna
  - **leki stosowane w leczeniu dny moczanowej**:
    - kolchicina
  - **leki przeciwplatekcyjne**, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka powstania zakrzepów:
    - kłopidogrel
  - **leki lub doustne suplementy zawierające składniki mineralne (np. magnez, glin, wapń, żelazo, cynk)**, takie jak:
    - suplementy mineralne, witaminy (w tym suplementy wielowitaminowe), leki zobojętniające sok żołądkowy i leki przeczyszczające
- W przypadku przyjmowania leków, doustnych suplementów, leków zobojętniających sok żołądkowy lub leków przeczyszczających zawierających składniki mineralne (np. magnez, glin, wapń, żelazo, cynk) należy je przyjąć co najmniej 4 godziny przed lekiem Genvoya lub co najmniej 4 godziny po leku Genvoya.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje wymienione lub jakiegokolwiek inne leki. Leczenia nie wolno przerywać bez skontaktowania się z lekarzem.



## Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko.** Kobiety w ciąży nie powinny przyjmować leku Genvoya. Ilość tego leku we krwi może zmniejszyć się podczas ciąży, co może uniemożliwić jego odpowiednie działanie.
- **Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji** podczas przyjmowania leku Genvoya.
- **Podczas przyjmowania leku Genvoya nie należy karmić piersią**, ponieważ niektóre substancje czynne tego leku przenikają do mleka u ludzi. Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna **jak najszybciej skonsultować się z lekarzem**.

## Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Genvoya może wywoływać zawroty głowy. Jeżeli podczas stosowania leku Genvoya odczuwa się zawroty głowy, nie prowadzić pojazdów ani nie jeździć na rowerze i nie posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

## Lek Genvoya zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## Lek Genvoya zawiera laktozę

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

→ Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, **należy powiadomić o tym lekarza przed zastosowaniem leku Genvoya.**

## 3. Jak przyjmować lek Genvoya

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Tabletki Genvoya dostępne są w dwóch mocach. Lekarz przepisze tabletkę dostosowaną do wieku oraz masy ciała.

### Zalecana dawka to:

**Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg:** jedna tabletkę przyjmowana raz na dobę z pożywieniem (jedna tabletkę 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg)

**Dzieci w wieku 2 lat i starsze o masie ciała co najmniej 14 kg, ale mniej niż 25 kg:** jedna tabletkę przyjmowana raz na dobę z pożywieniem (jedna tabletkę 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg)

Ze względu na gorzki smak zaleca się, aby nie rozgryzać ani nie kruszyć tabletki.

Jeśli pacjent ma problemy z połknięciem całej tabletki, można ją podzielić na pół. Obie połowy tabletki należy przyjąć jedna po drugiej, pamiętając, aby przyjąć całą dawkę leku. Nie należy przechowywać tabletek podzielonych na pół.

Linia podziału na tabletkę 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg tylko ułatwia jej podzielenie, jeśli dziecko ma problemy z połknięciem jej w całości.

**Należy zawsze przyjmować dawkę zaleconą przez lekarza.** Ma to na celu zapewnienie pełnej skuteczności leku oraz zmniejszenie ryzyka rozwoju oporności na lek. Nie należy zmieniać dawki leku dopóki nie zaleci tego lekarz.

**Nie należy przyjmować leków zobojętniających sok żołądkowy ani suplementów wielowitaminowych w tym samym czasie co lek Genvoya.** W przypadku przyjmowania **leków, doustnych suplementów, leków zobojętniających sok żołądkowy lub leków przeczyszczających zawierających składniki mineralne (np. magnez, glin, wapń, żelazo, cynk)** należy je przyjąć co najmniej 4 godziny przed lekiem Genvoya lub co najmniej 4 godziny po leku Genvoya.

**Jeśli pacjent jest dializowany,** dobową dawkę leku Genvoya powinien przyjąć po zakończeniu dializy.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Genvoya**

W przypadku pomyłkowego przyjęcia dawki leku Genvoya większej niż zalecana, może być zwiększone ryzyko wystąpienia możliwych działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4, *Możliwe działania niepożądane*).

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala, aby uzyskać poradę. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc pokazać przyjęty lek.

### **Pominięcie przyjęcia leku Genvoya**

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku Genvoya.

Jeżeli pominięto dawkę leku Genvoya:

- **W przypadku przypomnienia sobie w ciągu 18 godzin** od normalnej pory przyjmowania leku Genvoya, należy jak najszybciej przyjąć tabletkę. Tabletkę należy zawsze przyjmować z pożywieniem. Następną dawkę przyjąć jak zwykle.
- **W przypadku przypomnienia sobie po 18 lub więcej godzinach** od normalnej pory przyjmowania leku Genvoya nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę z pożywieniem o zwykłej porze.

**Jeżeli przed upływem 1 godziny od przyjęcia leku Genvoya wystąpią wymioty,** należy przyjąć kolejną tabletkę z pożywieniem.

### **Nie przerywać przyjmowania leku Genvoya**

**Nie przerywać przyjmowania leku Genvoya bez konsultacji z lekarzem.** Przerwanie przyjmowania leku Genvoya może mieć poważny wpływ na odpowiedź pacjenta na przyszłe leczenie. W przypadku przerwania przyjmowania leku Genvoya z jakiegokolwiek przyczyny należy skonsultować się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania tabletek Genvoya.

**Gdy zapasy leku Genvoya wyczerpują się,** należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Jest to bardzo ważne, ponieważ ilość wirusa może zacząć się zwiększać, jeśli przerwie się stosowanie leku nawet na krótki czas. Choroba może stać się wtedy bardziej oporna na leczenie.

**Jest szczególnie ważne, aby pacjenci równocześnie zakażeni HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B** nie przerywali przyjmowania leku Genvoya bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem. Przez kilka miesięcy od zaprzestania przyjmowania leku może być niezbędne przeprowadzanie badań krwi. U niektórych pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie zaleca się przerywania przyjmowania leku, ponieważ może to prowadzić do zaostrzenia wirusowego zapalenia wątroby, co może zagrażać życiu.

→ **Należy natychmiast powiadomić lekarza** o wszelkich nowych lub nietypowych objawach zauważonych po przerwaniu leczenia, a zwłaszcza tych, które zazwyczaj łączą się z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

##### **Możliwe ciężkie działania niepożądane: natychmiast powiadomić lekarza**

- **Objawy stanu zapalnego lub zakażenia.** U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których występowały zakażenia oportunistyczne (zakażenia występujące u osób z osłabionym układem odpornościowym), oznaki i objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszymi zakażeniami mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi odpornościowej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów.
- Po rozpoczęciu przyjmowania leków w celu leczenia zakażenia HIV mogą również wystąpić **zaburzenia autoimmunologiczne**, kiedy układ odpornościowy atakuje zdrowe tkanki organizmu. Mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Należy zwracać uwagę na wszelkie objawy zakażenia lub inne objawy, takie jak:
  - osłabienie mięśni,
  - osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia,
  - kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość.

→ **W razie zauważenia wyżej opisanych działań niepożądanych należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

##### **Bardzo częste działania niepożądane**

*(mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)*

- nudności

##### **Częste działania niepożądane**

*(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)*

- niezwykle sny
- ból głowy
- zawroty głowy
- biegunka
- wymioty
- ból brzucha
- wiatry (*wzdęcia*)
- wysypka
- zmęczenie

##### **Niezbyt częste działania niepożądane**

*(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)*

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (*niedokrwistość*)
- myśli samobójcze i próby samobójcze (u pacjentów z wcześniej występującą depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie), depresja
- problemy z trawieniem prowadzące do złego samopoczucia po posiłkach (*niestrawność*)

- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła (*obrzęk naczynioruchowy*)
- swędzenie (*świąd*)
- pokrzywka

→ Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych, należy skonsultować się z lekarzem.

#### Inne objawy, które mogą wystąpić w czasie leczenia HIV

Częstość występowania następujących działań niepożądanych jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- **Choroby kości.** U niektórych pacjentów przyjmujących skojarzone leki przeciwretrowirusowe, takie jak lek Genvoya, może rozwinąć się choroba kości nazywana *martwicą kości* (obumieranie tkanki kostnej spowodowane brakiem dopływu krwi do kości). Przyjmowanie tego rodzaju leku przez długi czas, przyjmowanie kortykosteroidów, picie alkoholu, bardzo osłabiony układ odpornościowy i nadwaga to niektóre z wielu czynników ryzyka rozwoju tej choroby. Objawy martwicy kości to:
  - sztywność stawów
  - ból stawów (zwłaszcza biodra, kolana lub barku)
  - trudności z poruszaniem

→ W przypadku zaobserwowania takich objawów należy skonsultować się z lekarzem.

Podczas leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków przeciw HIV. Lekarz zaleci badanie w celu wykrycia tych zmian.

#### Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### 5. Jak przechowywać lek Genvoya

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

### 6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### Co zawiera lek Genvoya

Substancjami czynnymi leku są elwitegrawir, kobicystat, emtrycytabina i alafenamid tenofowiru.

- Każda tabletkowa powlekana leku Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg zawiera 150 mg elwitegrawiru, 150 mg kobicystatu, 200 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 10 mg alafenamidu tenofowiru.
- Każda tabletkowa powlekana leku Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg zawiera 90 mg elwitegrawiru, 90 mg kobicystatu, 120 mg emtrycytabiny oraz fumaran alafenamidu tenofowiru, co odpowiada 6 mg alafenamidu tenofowiru.

#### **Pozostałe składniki to:**

##### *Rdzeń tabletki:*

Laktoza (w postaci jednowodnej), celuloza mikrokrystaliczna (E460), kroskarmeloza sodowa, hydroksypropyloceluloza (E463), krzemionka (E551), sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian.

##### *Otoczka:*

Alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), glikol polietylenowy (E1521), talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172), indygotyna, lak aluminiowy (E132 – tylko tabletkowa 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg), żelaza tlenek czarny (E172 – tylko tabletkowa 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg).

#### **Jak wygląda lek Genvoya i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg mają postać zielonych tabletek w kształcie kapsułek z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GSP”, a na drugiej stronie tabletki liczbą „510”.

Tabletki powlekane Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg mają postać zielonych tabletek w kształcie kapsułek z wytłoczonym na jednej stronie oznakowaniem „GSP” i linią podziału na drugiej stronie tabletki.

Lek Genvoya dostępny jest w butelkach zawierających 30 tabletek (z osuszającym żelem krzemionkowym, który musi być przechowywany w butelce w celu ochrony tabletek). Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: tekturowe pudełka zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych i tekturowe pudełka zawierające 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlandia

#### **Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: .**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.