

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine και tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 10 mg tenofovir alafenamide.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 61 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, πράσινου χρώματος και σχήματος καψακίου, διαστάσεων 19 mm x 8,5 mm που φέρει χαραγμένη την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά του δισκίου και την ένδειξη «510» στην άλλη πλευρά του δισκίου.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Genvoya ενδείκνυται για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας 1 (HIV-1) χωρίς οποιοσδήποτε γνωστές μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή σε παράγοντες που ανήκουν στην κατηγορία των αναστολέων της ιντεγκράσης, την emtricitabine ή το tenofovir ως εξής:

- Σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας από 12 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 35 kg
- Σε παιδιά ηλικίας από 6 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 25 kg για τα οποία τα εναλλακτικά σχήματα είναι ακατάλληλα λόγω τοξικοτήτων.

Βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναλαμβάνει γιατρός με εμπειρία στο χειρισμό λοιμώξεων από τον ιό HIV.

#### Δοσολογία

*Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω, βάρους τουλάχιστον 25 kg.*

Ένα δισκίο λαμβανόμενο μία φορά ημερησίως μαζί με τροφή.

Εάν ο ασθενής παραλείψει κάποια δόση του Genvoya εντός 18 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης, ο ασθενής πρέπει να πάρει το Genvoya μαζί με τροφή όσο το δυνατό γρηγορότερα και να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει κάποια δόση του

Genvoya για περισσότερο από 18 ώρες, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε, αλλά απλά να συνεχίσει το κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Εάν ο ασθενής κάνει εμετό εντός 1 ώρας από τη λήψη του Genvoya, πρέπει να πάρει ένα άλλο δισκίο.

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Genvoya σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Genvoya σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας τουλάχιστον 12 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 35 kg) με εκτιμώμενη καθαρή κρεατινίνη (CrCl)  $\geq 30$  ml/min.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη διατύπωση δοσολογικών συστάσεων σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών με νεφρική δυσλειτουργία.

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη αγωγής με Genvoya σε ασθενείς με εκτιμώμενη CrCl  $< 30$  ml/min καθώς υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Genvoya σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Το Genvoya θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με εκτιμώμενη CrCl η οποία μειώνεται κάτω από 30 ml/min κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Genvoya σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh Κατηγορία A) ή μέτρια (Child-Pugh Κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία. Το Genvoya δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία C)· συνεπώς, το Genvoya δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Genvoya σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών ή βάρους  $< 25$  kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### *Κύηση*

Η θεραπεία με cobicistat και elvitegravir κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλότερη έκθεση στο elvitegravir (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Επομένως, δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με Genvoya κατά τη διάρκεια της κύησης και οι γυναίκες που μένουν έγκυες ενώ λαμβάνουν θεραπεία με Genvoya θα πρέπει να πραγματοποιούν μετάβαση σε εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

#### Τρόπος χορήγησης

Το Genvoya πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος, μία φορά ημερησίως μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο δεν πρέπει να μασάται ή να θρυμματίζεται. Για τους ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να καταπιούν το δισκίο ολόκληρο, επιτρέπεται ο διαχωρισμός του δισκίου στη μέση και η λήψη των δύο μερών το ένα μετά το άλλο, εξασφαλίζοντας έτσι ότι λαμβάνεται η πλήρης δόση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με τα φαρμακευτικά προϊόντα που εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A για την καθαρή και για τα οποία οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με

σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες. Συνεπώς, το Genvoya δεν πρέπει να συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα ακόλουθα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5):

- ανταγωνιστές άλφα 1-αδρενεργικών υποδοχέων: αλφουζοσίνη
- αντιαρρυθμικά: αμιωδαρόνη, κινιδίνη
- παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας: διυδροεργοταμίνη, εργομετρίνη, εργοταμίνη
- παράγοντες κινητικότητας γαστρεντερικού σωλήνα: σισαπρίδη
- αναστολείς της HMG Co-A αναγωγάσης: λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη
- νευροληπτικά/αντιψυχωσικά: πιμοζίδη, λουρασιδόνη
- αναστολείς της PDE-5: σιλденаφίλη για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης
- ηρεμιστικά/υπνωτικά: χορηγούμενη από του στόματος μιδαζολάμη, τριαζολάμη

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A λόγω της πιθανότητας απώλειας της ιολογικής ανταπόκρισης και πιθανής αντοχής στο Genvoya. Συνεπώς, το Genvoya δεν πρέπει να συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα ακόλουθα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5):

- αντιεπιληπτικά: καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη
- αντιμυκοβακτηριακά: ριφαμπικίνη
- φυτικά προϊόντα: St. John's wort (*Hypericum perforatum*/υπερικό το διάτρητο/βαλσαμόχορτο)

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση με ετεξιλική δαβιγατράνη, ένα υπόστρωμα P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) (βλ. παράγραφο 4.5).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με τη σεξουαλική επαφή, δε μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

##### Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό της ηπατίτιδας B ή C

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Genvoya σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV-1 και τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Το tenofovir alafenamide είναι δραστικό κατά του ιού της ηπατίτιδας B (HBV). Η διακοπή της αγωγής με Genvoya σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και HBV μπορεί να συσχετισθεί με σοβαρές, οξείες εξάρσεις ηπατίτιδας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV που διακόπτουν το Genvoya, πρέπει να παρακολουθούνται στενά με κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο για τουλάχιστον αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της αγωγής.

##### Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Genvoya σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας και πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ηπατικής νόσου στην κατηγορία αυτή των ασθενών, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή ή η οριστική παύση της αγωγής.

## Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

## Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεοσιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανασίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* ή/και μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα: οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, εάν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

## Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα περιλαμβάνουν αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες ή/και εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία, όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχει επίσης αναφερθεί ότι εμφανίστηκαν στα πλαίσια της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος μέχρι την εμφάνιση είναι περισσότερο κυμαινόμενος και αυτά τα συμβάντα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

## Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν Genvoya ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να εξακολουθήσουν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της HIV λοίμωξης και συνεπώς πρέπει να παραμένουν υπό στενή ιατρική παρακολούθηση από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με νόσους σχετιζόμενες με τον ιό HIV.

## Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV ή/και μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή

ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία αρθρώσεων ή δυσκολία στην κίνηση.

### Νεφροτοξικότητα

Δινητικός κίνδυνος νεφροτοξικότητας που προκύπτει από χρόνια έκθεση σε χαμηλά επίπεδα tenofovir λόγω της δοσολογίας με tenofovir alafenamide δε μπορεί να αποκλεισθεί (βλ. παράγραφο 5.3).

### Συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να συγχορηγούνται με Genvoya (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Το Genvoya δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Genvoya δεν πρέπει να συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, λαμβουδίνη ή adefovir dipiroxil, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HBV (βλ. παράγραφο 4.5).

### Απαιτήσεις αντισύλληψης

Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν είτε ένα ορμονικό αντισυλληπτικό που να περιέχει τουλάχιστον 30 μg αιθινυλοιστραδιόλης και να περιέχει δροσπιρενόνη ή νοργεστιμάτη ως προγεστογόνο, είτε πρέπει να χρησιμοποιούν μια εναλλακτική, αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6). Η χρήση του Genvoya με από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά που περιέχουν άλλα προγεστογόνα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Οι συγκεντρώσεις της δροσπιρενόνης στο πλάσμα αναμένεται ότι θα αυξηθούν μετά από τη συγχορήγηση με το Genvoya και συνιστάται κλινική παρακολούθηση λόγω της δυνατότητας πρόκλησης υπερκαλιαιμίας (βλ. παράγραφο 4.5).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια κλινική μελέτη (GS-US-292-0106) στην οποία χορηγήθηκε Genvoya σε 23 παιδιατρικούς ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη των οποίων η μέση ηλικία ήταν τα 10 έτη (εύρος 8 έως 11 ετών), οι μέσες τιμές έκθεσης των elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir και tenofovir alafenamide ήταν υψηλότερες (20 έως 80%) από τις μέσες τιμές έκθεσης που επιτεύχθηκαν σε ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.1 και 5.2).

### Κύηση

Η θεραπεία με cobicistat και elvitegravir κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης έχει καταδειχθεί ότι οδηγεί σε χαμηλότερες εκθέσεις στο elvitegravir (βλ. παράγραφο 5.2). Τα επίπεδα του cobicistat μειώνονται, με πιθανό αποτέλεσμα να μην παρέχεται επαρκής ενίσχυση. Η σημαντική μείωση της έκθεσης στο elvitegravir ενδέχεται να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και σε αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης HIV λοίμωξης από τη μητέρα στο παιδί. Επομένως, δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με Genvoya κατά τη διάρκεια της κύησης και οι γυναίκες που μένουν έγκυες ενώ λαμβάνουν θεραπεία με Genvoya θα πρέπει να πραγματοποιούν μετάβαση σε εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.6).

### Έκδοχα

Το Genvoya περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Συνεπώς, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Genvoia δεν πρέπει να συγχωρηγείται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Συνεπώς, πληροφορίες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιρετροϊκά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των PIs και μη-νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης [NNRTIs]) δεν παρέχονται (βλ. παράγραφο 4.4). Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Το Genvoia δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, λαμβουδίνη ή adefovir dipiroxil, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό HBV.

##### Elvitegravir

Το elvitegravir μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A και τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το CYP3A μπορεί να επηρεάσουν την έκθεση στο elvitegravir. Η συγχωρήγηση του Genvoia με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις του elvitegravir στο πλάσμα και τη μειωμένη θεραπευτική δράση του Genvoia (βλ. «Η συγχωρήγηση αντενδείκνυται» και παράγραφο 4.3). Το elvitegravir μπορεί να έχει τη δυνατότητα να επάγει το CYP2C9 ή/και τα επαγώγιμα ένζυμα διφωσφορική ουριδίνη γλυκουρονοσυλ μεταφοράση (UGT). Ως τέτοιο, ενδέχεται να μειώσει τη συγκέντρωση των υποστρωμάτων αυτών των ενζύμων στο πλάσμα.

##### Cobicistat

Το cobicistat είναι ένας ισχυρός μηχανισμός αναστολής του CYP3A και είναι επίσης υπόστρωμα του CYP3A. Το cobicistat είναι επίσης ασθενής αναστολέας του CYP2D6 και μεταβολίζεται, σε μικρότερο βαθμό, από το CYP2D6. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A ενδέχεται να μειώσουν την κάθαρση του cobicistat, οδηγώντας σε αυξημένες συγκεντρώσεις του cobicistat στο πλάσμα.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το μεταβολισμό του CYP3A και έχουν υψηλό μεταβολισμό πρώτης διόδου είναι τα πιο επιρρεπή σε μεγάλες αυξήσεις στην έκθεση όταν συγχωρηγούνται με το cobicistat (βλ. «Η συγχωρήγηση αντενδείκνυται» και παράγραφο 4.3).

Το cobicistat είναι αναστολέας των ακόλουθων μεταφορέων: P-gr, πρωτεΐνη αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP), πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 και OATP1B3. Η συγχωρήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα των P-gr, BCRP, OATP1B1 και OATP1B3 ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των προϊόντων στο πλάσμα.

##### Emtricitabine

*In vitro* και κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων έχουν καταδείξει ότι το δυναμικό για μεσολαβούμενες από το CYP αλληλεπιδράσεις που περιλαμβάνουν την emtricitabine με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι χαμηλό. Η συγχωρήγηση της emtricitabine με φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται μέσω ενεργής σωληναριακής απέκκρισης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της emtricitabine, ή/και του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη νεφρική λειτουργία μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της emtricitabine.

##### Tenofovir alafenamide

Το tenofovir alafenamide μεταφέρεται από την P-gr και την BCRP. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη δραστηριότητα της P-gr και της BCRP μπορεί να οδηγήσουν σε μεταβολές στην απορρόφηση του tenofovir alafenamide. Ωστόσο, κατά τη συγχωρήγηση με το cobicistat στο Genvoia, επιτυγχάνεται σχεδόν μέγιστη αναστολή της P-gr από το cobicistat

οδηγώντας σε αυξημένη διαθεσιμότητα του tenofovir alafenamide με επακόλουθες εκθέσεις συγκρίσιμες με το tenofovir alafenamide 25 mg χορηγούμενο από μόνο του. Ως εκ τούτου, οι εκθέσεις στο tenofovir alafenamide μετά τη χορήγηση του Genvoya δεν αναμένεται να αυξηθούν περαιτέρω όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν άλλο αναστολέα της P-gp και/ή του BCRP (π.χ. κετοκοναζόλη). Σύμφωνα με δεδομένα από μελέτη *in vitro*, η συγχορήγηση του tenofovir alafenamide και αναστολέων της οξειδάσης της ξανθίνης (π.χ. febuxostat) δεν αναμένεται να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στο tenofovir *in vivo*. *In vitro* και κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων έχουν καταδείξει ότι το δυναμικό για μεσολαβούμενες από το CYP αλληλεπιδράσεις που περιλαμβάνουν το tenofovir alafenamide με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι χαμηλό. Το tenofovir alafenamide δεν είναι αναστολέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6. Το tenofovir alafenamide δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP3A *in vivo*. Το tenofovir alafenamide είναι ένα υπόστρωμα του OATP *in vitro*. Οι αναστολείς των OATP και BCRP περιλαμβάνουν την κυκλοσπορίνη.

### Η συγχορήγηση αντενδείκνυται

Η συγχορήγηση του Genvoya και ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος αυτών των προϊόντων, τα οποία σχετίζονται με το ενδεχόμενο για σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως περιφερικός αγγειόσπασμος ή ισχαιμία (π.χ. διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, εργομετρίνη) ή μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης ραβδομυόλυσης (π.χ. σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη) ή παρατεταμένη ή αυξημένη καταστολή ή αναπνευστική καταστολή (π.χ. χορηγούμενη από του στόματος μιδαζολάμη ή τριαζολάμη). Η συγχορήγηση του Genvoya και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που κυρίως μεταβολίζονται από το CYP3A, όπως αμιωδαρόνη, κινιδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, λουρασιδόνη, αλφουζοσίνη και σιλδεναφίλη για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση του Genvoya και ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A όπως St. John's wort (*Hypericum perforatum*), ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη ενδέχεται να οδηγήσει σε σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις του cobicistat και του elvitegravir στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξη αντοχής (βλ. παράγραφο 4.3).

### Άλλες αλληλεπιδράσεις

Το cobicistat και το tenofovir alafenamide δεν είναι αναστολείς της ανθρώπινης UGT1A1 *in vitro*. Δεν είναι γνωστό εάν το cobicistat, η emtricitabine ή το tenofovir alafenamide είναι αναστολείς άλλων ενζύμων UGT.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών του Genvoya και πιθανών συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρακάτω (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓», καμία μεταβολή ως «↔»). Οι περιγραφόμενες αλληλεπιδράσεις βασίζονται σε μελέτες που διενεργήθηκαν με το Genvoya ή τα συστατικά του Genvoya (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine και tenofovir alafenamide), ως μεμονωμένοι παράγοντες ή/και σε συνδυασμό ή αποτελούν ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων που μπορεί να εμφανιστούν με το Genvoya.



**Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεμονωμένων συστατικών του Genvoya και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων**

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Genvoya
<b>ΑΝΤΙΛΟΙΜΩΔΗ</b>		
<b>Αντιμυκητιασικά</b>		
Κετοконаζόλη (200 mg δύο φορές ημερησίως)/Elvitegravir (150 mg μία φορά ημερησίως) <sup>2</sup>	<p>Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 67% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της κετοконаζόλης ή/και του cobicistat ενδέχεται να αυξηθούν με τη συγχορήγηση του Genvoya.</p>	Όταν χορηγείται μαζί με Genvoya, η μέγιστη ημερήσια δόση της κετοконаζόλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg την ημέρα. Επιβάλλεται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης.
Ιτρακοναζόλη <sup>3</sup> Βορικοναζόλη <sup>3</sup> Ποσακοναζόλη <sup>3</sup> Φλουκοναζόλη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της ιτρακοναζόλης, φλουκοναζόλης και της ποσακοναζόλης ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχωρηγούνται με cobicistat.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης ενδέχεται να αυξηθούν ή να μειωθούν όταν συγχωρηγείται με Genvoya.</p>	<p>Απαιτείται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση με το Genvoya. Όταν χορηγείται μαζί με Genvoya, η μέγιστη ημερήσια δόση της ιτρακοναζόλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg την ημέρα.</p> <p>Συνιστάται αξιολόγηση του λόγου οφέλους/κινδύνου για να δικαιολογηθεί η χρήση της βορικοναζόλης με το Genvoya.</p>
<b>Αντιμυκοβακτηριακά</b>		
Ριφαμπουτίνη (150 mg κάθε δεύτερη ημέρα)/Elvitegravir (150 mg μία φορά την ημέρα)/Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα)	<p>Η συγχορήγηση ριφαμπουτίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του cobicistat και του elvitegravir στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και την ανάπτυξη αντοχής.</p> <p>Ριφαμπουτίνη: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>25-O-δεσακετυλο-ριφαμπουτίνη AUC: ↑ 525% C<sub>min</sub>: ↑ 394% C<sub>max</sub>: ↑ 384%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C<sub>min</sub>: ↓ 67% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 66% C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Η συγχορήγηση του Genvoya και της ριφαμπουτίνης δε συνιστάται.</p> <p>Εάν απαιτείται ο συνδυασμός, η συνιστώμενη δόση της ριφαμπουτίνης είναι 150 mg 3 φορές την εβδομάδα σε καθορισμένες ημέρες (για παράδειγμα, Δευτέρα-Τετάρτη-Παρασκευή). Επιβάλλεται αυξημένη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη ριφαμπουτίνη, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας και της ραγοειδίτιδας, λόγω της αναμενόμενης αύξησης της έκθεσης στη δεσακετυλο-ριφαμπουτίνη. Η περαιτέρω μείωση της δόσης της ριφαμπουτίνης δεν έχει μελετηθεί. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μια δόση των 150 mg δύο φορές την εβδομάδα ενδέχεται να μην παρέχει βέλτιστη έκθεση στη ριφαμπουτίνη, οδηγώντας έτσι σε κίνδυνο αντοχής στη ριφαμπουτίνη και θεραπευτική αποτυχία.</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Genvoya
<b>Φαρμακευτικά προϊόντα κατά του ιού της ηπατίτιδας C</b>		
Ledipasvir (90 mg μία φορά την ημέρα)/ Sofosbuvir (400 mg μία φορά την ημέρα)/ Elvitegravir (150 mg μία φορά την ημέρα)/ Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα)/ Emtricitabine (200 mg μία φορά την ημέρα)/ Tenofovir alafenamide (10 mg μία φορά την ημέρα) <sup>5</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C <sub>min</sub> : ↑ 93% C <sub>max</sub> : ↑ 65%  Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C <sub>min</sub> : Δ/εφαρμ. C <sub>max</sub> : ↑ 28%  Μεταβολίτης του sofosbuvir GS-566500: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Μεταβολίτης του sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 66% C <sub>max</sub> : ↔  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 46% C <sub>max</sub> : ↔  Cobicistat: AUC: ↑ 53% C <sub>min</sub> : ↑ 225% C <sub>max</sub> : ↔  Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : Δ/εφαρμ. C <sub>max</sub> : ↔	Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης του ledipasvir/sofosbuvir και του Genvoya κατά τη συγχορήγηση.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Genvoya
Sofosbuvir (400 mg μία φορά ημερησίως)/ Velpatasvir (100 mg μία φορά ημερησίως)/ Elvitegravir (150 mg μία φορά ημερησίως)/ Cobicistat (150 mg μία φορά ημερησίως)/ Emtricitabine (200 mg μία φορά ημερησίως)/ Tenofovir alafenamide (10 mg μία φορά ημερησίως) <sup>5</sup>	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C <sub>min</sub> : Δ/εφαρμ. C <sub>max</sub> : ↔  Μεταβολίτης του sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 58% C <sub>max</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C <sub>min</sub> : ↑ 60% C <sub>max</sub> : ↑ 30%  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 103% C <sub>max</sub> : ↔  Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : Δ/εφαρμ. C <sub>max</sub> : ↓ 20%	Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης του sofosbuvir/velpatasvir και του Genvoya κατά τη συγχορήγηση.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Genvoya
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg μία φορά ημερησίως)<sup>7</sup>/ Elvitegravir (150 mg μία φορά ημερησίως)/ Cobicistat (150 mg μία φορά ημερησίως)/ Emtricitabine (200 mg μία φορά ημερησίως)/ Tenofovir alafenamide (10 mg μία φορά ημερησίως)<sup>5</sup></p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: Δ/εφαρμ. C<sub>max</sub>: ↑ 27%</p> <p>Μεταβολίτης του sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C<sub>min</sub>: Δ/εφαρμ. C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 46% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C<sub>min</sub>: ↑ 350% C<sub>max</sub>: ↑ 92%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 32% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 50% C<sub>min</sub>: ↑ 250% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: Δ/εφαρμ. C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p>	<p>Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης του sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir και του Genvoya κατά τη συγχορήγηση.</p>
<b>Μακρολιδικά αντιβιοτικά</b>		
<p>Κλαριθρομυκίνη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης ή/και του cobicistat ενδέχεται να μεταβληθούν με τη συγχορήγηση του Genvoya.</p>	<p>Η δοσολογία της κλαριθρομυκίνης πρέπει να βασίζεται στην CrCl του ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση του cobicistat στην CrCl και στην κρεατινίνη ορού (βλ. παράγραφο 4.8).</p> <p>Ασθενείς με CrCl μεγαλύτερη από ή ίση με 60 ml/min: Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της κλαριθρομυκίνης.</p> <p>Ασθενείς με CrCl μεταξύ 30 ml/min και 60 ml/min: Η δόση της κλαριθρομυκίνης θα πρέπει να μειωθεί κατά 50%.</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Genvoya
Τελιθρομυκίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της τελιθρομυκίνης ή/και του cobicistat ενδέχεται να μεταβληθούν με τη συγχορήγηση του Genvoya.</p>	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση του Genvoya.
<b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Καρβαμαζεπίνη (200 mg δύο φορές ημερησίως)/Elvitegravir (150 mg μία φορά την ημέρα)/Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα)	<p>Η συγχορήγηση καρβαμαζεπίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A, ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του cobicistat στο πλάσμα.</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C<sub>min</sub>: ↓ 97% C<sub>max</sub>: ↓ 45%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84% C<sub>min</sub>: ↓ 90% C<sub>max</sub>: ↓ 72%</p> <p>Καρβαμαζεπίνη: AUC: ↑ 43% C<sub>min</sub>: ↑ 51% C<sub>max</sub>: ↑ 40%</p> <p>10,11-εποξειδική καρβαμαζεπίνη: AUC: ↓ 35% C<sub>min</sub>: ↓ 41% C<sub>max</sub>: ↓ 27%</p>	Η καρβαμαζεπίνη μειώνει τις συγκεντρώσεις του elvitegravir και του cobicistat στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της θεραπευτικής δράσης και την ανάπτυξη αντοχής. Η συγχορήγηση του Genvoya με καρβαμαζεπίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με Genvoia
<b>ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ</b>		
<b>Όλα τα κορτικοστεροειδή εξαιρουμένων των δερματικών προϊόντων</b>		
<p>Κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A (περιλαμβάνεται η βηταμεθαζόνη, η βουδεσονίδη, η φλουτικαζόνη, η μομεταζόνη, η πρεδνιζόνη και η τριαμσινολόνη).</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoia.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχρόνηση με το Genvoia, με αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση του Genvoia με κορτικοστεροειδή τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A (π.χ. με προπιονική φλουτικαζόνη ή με άλλα εισπνεόμενα ή ρινικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή) ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών επιδράσεων από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων.</p> <p>Δεν συνιστάται η συγχρόνηση κορτικοστεροειδών που μεταβολίζονται από το CYP3A, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου και σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις από τα κορτικοστεροειδή. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών κορτικοστεροειδών, τα οποία εξαρτώνται λιγότερο από τον μεταβολισμό από το CYP3A, π.χ. χρήση εισπνεόμενης ή ρινικώς χορηγούμενης βεκλομεθαζόνης, ιδιαίτερα σε περίπτωση μακροχρόνιας χρήσης.</p>
<b>ANTIOEINA</b>		
<p>Αντιόξινο εναιώρημα που περιέχει μαγνήσιο/αργίλιο (20 ml εφάπαξ δόση)/Elvitegravir (50 mg εφάπαξ δόση)/Ritonavir (100 mg εφάπαξ δόση)</p>	<p>Elvitegravir (αντιόξινο εναιώρημα μετά από ± 2 ώρες): AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir (ταυτόχρονη χορήγηση): AUC: ↓ 45% C<sub>min</sub>: ↓ 41% C<sub>max</sub>: ↓ 47%</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις του elvitegravir στο πλάσμα είναι χαμηλότερες με τα αντιόξινα λόγω της τοπικής συμπλοκοποίησης στο γαστρεντερικό σωλήνα και όχι λόγω μεταβολών στο γαστρικό pH. Συνιστάται μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 ωρών μεταξύ της χορήγησης Genvoia και αντιόξινων.</p> <p>Για πληροφορίες σχετικά με άλλους παράγοντες μείωσης των οξέων (π.χ. ανταγωνιστές των H<sub>2</sub>-υποδοχέων και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων), βλ. «Μελέτες που διενεργήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα».</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Genvoya
<b>ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ</b>		
Συμπληρώματα πολυβιταμινών	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.	Καθώς η επίδραση της κατιονικής συμπλοκοποίησης του elvitegravir δε μπορεί να αποκλεισθεί όταν το Genvoya συγχορηγείται με συμπληρώματα πολυβιταμινών, συνιστάται ο διαχωρισμός της δοσολογίας του Genvoya και των συμπληρωμάτων πολυβιταμινών κατά τουλάχιστον 4 ώρες.
<b>ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΛΙΑΒΗΤΙΚΑ</b>		
Μετοφομίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Το cobicistat αναστέλλει αναστρέψιμα το MATE1 και οι συγκεντρώσεις της μετοφομίνης ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγείται με Genvoya.</p>	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς και αναπροσαρμογή της δόσης της μετοφομίνης σε ασθενείς που παίρνουν Genvoya.
<b>ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ</b>		
Μεθαδόνη (80-120 mg)/ Elvitegravir (150 mg μία φορά την ημέρα)/ Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα)	<p>Μεθαδόνη: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της μεθαδόνης.
Βουπρενορφίνη/Ναλοξόνη (16/4 έως 24/6 mg)/Elvitegravir (150 mg μία φορά την ημέρα)/Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα)	<p>Βουπρενορφίνη: AUC: ↑ 35% C<sub>min</sub>: ↑ 66% C<sub>max</sub>: ↑ 12%</p> <p>Ναλοξόνη: AUC: ↓ 28% C<sub>max</sub>: ↓ 28%</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της βουπρενορφίνης/ναλοξόνης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Genvoya
<b>ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Δροσπιρενόνη/Αιθινυλοιστραδιόλη (3 mg/0,02 mg εφάπαξ δόση)/ Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα)	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με το Genvoya.</p> <p><i>Αναμένεται</i>  Δροσπιρενόνη:  AUC: ↑</p>	Οι συγκεντρώσεις της δροσπιρενόνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν όταν συγχορηγείται με προϊόντα που περιέχουν cobicistat. Συνιστάται η κλινική παρακολούθηση λόγω της πιθανότητας πρόκλησης υπερκαλιαιμίας.
Νοργεστιμάτη (0,180/0,215/0,250 mg μία φορά την ημέρα)/ Αιθινυλοιστραδιόλη (0,025 mg μία φορά την ημέρα)/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (200/25 mg μία φορά την ημέρα) <sup>6</sup>	<p>Norelgestromin:  AUC: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Νοργεστρέλη:  AUC: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Αιθινυλοιστραδιόλη:  AUC: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p>	Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του Genvoya και ενός ορμονικού αντισυλληπτικού. Το ορμονικό αντισυλληπτικό πρέπει να περιέχει τουλάχιστον 30 μg αιθινυλοιστραδιόλης και να περιέχει δροσπιρενόνη ή νοργεστιμάτη ως το προγεστογόνο ή οι ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν μια εναλλακτική αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
Νοργεστιμάτη (0,180/0,215 mg μία φορά την ημέρα)/Αιθινυλοιστραδιόλη (0,025 mg μία φορά την ημέρα)/Elvitegravir (150 mg μία φορά την ημέρα)/Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα) <sup>4</sup>	<p>Νοργεστιμάτη:  AUC: ↑ 126%  C<sub>min</sub>: ↑ 167%  C<sub>max</sub>: ↑ 108%</p> <p>Αιθινυλοιστραδιόλη:  AUC: ↓ 25%  C<sub>min</sub>: ↓ 44%  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir:  AUC: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p>	Οι μακροχρόνιες επιδράσεις σημαντικών αυξήσεων της έκθεσης στο προγεστογόνο είναι άγνωστες.
<b>ΑΝΤΙΔΥΣΗ</b>		
Διγοξίνη (0,5 mg εφάπαξ δόση)/ Cobicistat (150 mg πολλαπλές δόσεις)	<p>Διγοξίνη:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 41%</p>	Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων της διγοξίνης όταν η διγοξίνη συνδυάζεται με το Genvoya.
Δισοπυραμίδη Φλεκαϊνίδη Συστηματική λιδοκαΐνη Μεξιλετίνη Προπαφενόνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών φαρμάκων ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με cobicistat.</p>	Επιβάλλεται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση με το Genvoya.
<b>ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ</b>		
Μετοπρολόλη Τιμολόλη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των βήτα-αποκλειστών ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με cobicistat.</p>	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση και ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης όταν αυτοί οι παράγοντες συγχορηγούνται με το Genvoya.



Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Genvoya
Αμλοδιπίνη Διλτιαζέμη Φελοδιπίνη Νικαρδιπίνη Νιφεδιπίνη Βεραπαμίλη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με cobicistat.</p>	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση των θεραπευτικών επιδράσεων και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα με το Genvoya.
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ</b>		
Βοσεντάνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Η συγχορήγηση με το Genvoya μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες εκθέσεις στο elvitegravir ή/και στο cobicistat και απώλεια της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξη αντοχής.</p>	Μπορούν να εξετάζονται εναλλακτικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης.
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b>		
Δαβιγατράνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Η συγχορήγηση με το Genvoya ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις δαβιγατράνης στο πλάσμα, με επιδράσεις παρόμοιες με αυτές που συναντώνται με άλλους ισχυρούς αναστολείς P-gp.</p>	Αντενδείκνυται η συγχορήγηση της δαβιγατράνης με το Genvoya.
Απιξαβάνη Ριβαροξαβάνη Εδοξαβάνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Η συγχορήγηση με το Genvoya ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις του άμεσου από του στόματος αντιπηκτικού (DOAC) στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.</p>	Αντενδείκνυται η συγχορήγηση της απιξαβάνης, της ριβαροξαβάνης ή της εδοξαβάνης με το Genvoya.
Βαρφαρίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης ενδέχεται να επηρεαστούν κατά τη συγχορήγηση με το Genvoya.</p>	Συνιστάται η παρακολούθηση της διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης (INR) κατά τη συγχορήγηση του Genvoya. Η παρακολούθηση του INR πρέπει να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Genvoya.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Genvoya
<b>ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΣ ΒΗΤΑ ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ</b>		
Σαλμετερόλη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Η συγχορήγηση με το Genvoya ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της σαλμετερόλης στο πλάσμα, η οποία σχετίζεται με το ενδεχόμενο για σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες.</p>	Η ταυτόχρονη χορήγηση της σαλμετερόλης και του Genvoya δεν συνιστάται.
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG CO-A ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ</b>		
Ροσουβαστατίνη (10 mg εφάπαξ δόση)/ Elvitegravir (150 mg μία φορά την ημέρα)/ Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα)	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Ροσουβαστατίνη: AUC: ↑ 38% C<sub>min</sub>: Δ/εφαρμ. C<sub>max</sub>: ↑ 89%</p>	Οι συγκεντρώσεις της ροσουβαστατίνης είναι παροδικά αυξημένες όταν χορηγείται με elvitegravir και cobicistat. Τροποποιήσεις της δόσης δεν είναι απαραίτητες όταν η ροσουβαστατίνη χορηγείται σε συνδυασμό με το Genvoya.
Ατορβαστατίνη (10 mg εφάπαξ δόση)/Elvitegravir (150 mg μία φορά την ημέρα)/Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα)/Emtricitabine (200 mg μία φορά την ημέρα)/Tenofovir alafenamide (10 mg μία φορά την ημέρα)	<p>Ατορβαστατίνη: AUC: ↑160% C<sub>min</sub>: Δ/υπολ. C<sub>max</sub>: ↑132%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης αυξάνονται όταν συγχορηγείται με elvitegravir και cobicistat. Να γίνεται έναρξη με την χαμηλότερη δυνατή δόση της ατορβαστατίνης με προσεκτική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση με το Genvoya.
Πιταβαστατίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της πιταβαστατίνης ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το elvitegravir και το cobicistat.</p>	Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του Genvoya με πιταβαστατίνη.
Πραβαστατίνη Φλουβαστατίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των αναστολέων της HMG Co-A αναγωγάσης αναμένεται να αυξηθούν παροδικά κατά τη συγχορήγηση με το elvitegravir και το cobicistat.</p>	Τροποποιήσεις της δόσης δεν είναι απαραίτητες όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με το Genvoya.
Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.	Η συγχορήγηση του Genvoya και λοβαστατίνης και σιμβαστατίνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Genvoya
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)</b>		
<p>Σιλденаφίλη Ταδαλαφίλη Βαρδεναφίλη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Οι αναστολείς της PDE-5 μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A. Η συγχορήγηση με το Genvoya ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της σιλденаφίλης και της ταδαλαφίλης στο πλάσμα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες συσχετιζόμενες με τους αναστολείς της PDE-5.</p>	<p>Η συγχορήγηση του Genvoya και της σιλденаφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης αντενδείκνυται.</p> <p>Απαιτείται προσοχή, συμπεριλαμβανομένης της περίπτωσης να εξεταστεί μείωση της δόσης, κατά τη συγχορήγηση του Genvoya με την ταδαλαφίλη για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης.</p> <p>Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας, συνιστάται η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης σιλденаφίλης όχι περισσότερο από 25 mg σε 48 ώρες, βαρδεναφίλης όχι περισσότερο από 2,5 mg σε 72 ώρες ή ταδαλαφίλης όχι περισσότερο από 10 mg σε 72 ώρες με το Genvoya.</p>
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>		
<p>Σερτραλίνη (50 mg εφάπαξ δόση)/ Elvitegravir (150 mg μία φορά την ημέρα)/ Cobicistat (150 mg μία φορά την ημέρα)/ Emtricitabine (200 mg μία φορά την ημέρα)/ Tenofovir alafenamide (10 mg μία φορά την ημέρα)<sup>5</sup></p>	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Σερτραλίνη: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις της σερτραλίνης δεν επηρεάζονται κατά τη συγχορήγηση με το Genvoya. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση.</p>
<p>Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs) Τραζοδόνη Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) Εσιταλοπράμη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις των αντικαταθλιπτικών παραγόντων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το cobicistat.</p>	<p>Συνιστάται προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης του αντικαταθλιπτικού και παρακολούθηση της ανταπόκρισης στο αντικαταθλιπτικό.</p>
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
<p>Κυκλοσπορίνη Sirolimus Tacrolimus</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη χορήγηση με το cobicistat.</p>	<p>Συνιστάται θεραπευτική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση με το Genvoya.</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος. Μέση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με Genvoya
<b>ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ</b>		
<p>Βουσπιρόνη Χλωραζεπάτη Διαζεπάμη Εσταζολάμη Φλουραζεπάμη Λοραζεπάμη Τριαζολάμη Ζολπιδέμη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Η τριαζολάμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Η συγχορήγηση με το Genvoya ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στο πλάσμα, η οποία σχετίζεται με το ενδεχόμενο για σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις άλλων βενζοδιαζεπινών, συμπεριλαμβανομένης της διαζεπάμης, μπορεί να αυξηθούν όταν χορηγούνται με το Genvoya.</p> <p>Με βάση μη μεσολαβούμενες από το CYP οδούς αποβολής για τη λοραζεπάμη, δεν αναμένεται επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα κατά τη συγχορήγηση με το Genvoya.</p>	<p>Η συγχορήγηση του Genvoya και της τριαζολάμης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Με άλλα ηρεμιστικά/υπνωτικά, ενδέχεται να είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης και συνιστάται παρακολούθηση της συγκέντρωσης.</p>
<p>Χορηγούμενη από του στόματος μιδαζολάμη (2,5 mg εφάπαξ δόση)/ Tenofovir alafenamide (25 mg μία φορά την ημέρα)</p> <p>Χορηγούμενη ενδοφλεβίως μιδαζολάμη (1 mg εφάπαξ δόση)/ Tenofovir alafenamide (25 mg μία φορά την ημέρα)</p>	<p>Midazolam: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Η μιδαζολάμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Λόγω της παρουσίας του cobicistat, η συγχορήγηση με το Genvoya ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στο πλάσμα, η οποία σχετίζεται με το ενδεχόμενο για σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες.</p>	<p>Η συγχορήγηση του Genvoya και της χορηγούμενης από του στόματος μιδαζολάμης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΑΣ</b>		
<p>Κολχικίνη</p>	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya.</p> <p>Η συγχορήγηση με το Genvoya ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στο πλάσμα.</p>	<p>Μπορεί να απαιτούνται μειώσεις της δόσης της κολχικίνης. Το Genvoya δεν πρέπει να συγχορηγείται με κολχικίνη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.</p>

Δ/εφαρμ. = δεν εφαρμόζεται

Δ/υπολ. = δεν υπολογίστηκε

DOAC = άμεσο από του στόματος αντιπηκτικό

<sup>1</sup> Όταν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων.

<sup>2</sup> Αυτές οι μελέτες διενεργήθηκαν με ενισχυμένο με ritonavir elvitegravir.

- <sup>3</sup> Αυτά είναι φαρμακευτικά προϊόντα της ίδιας κατηγορίας στα οποία μπορούν να προβλεφθούν παρόμοιες αλληλεπιδράσεις.
- <sup>4</sup> Αυτή η μελέτη διενεργήθηκε με χρήση του elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate.
- <sup>5</sup> Αυτή η μελέτη διενεργήθηκε με χρήση του Genvoya.
- <sup>6</sup> Αυτή η μελέτη διενεργήθηκε με χρήση emtricitabine/tenofovir alafenamide.
- <sup>7</sup> Αυτή η μελέτη διενεργήθηκε με επιπρόσθετη δόση voxilaprevir 100 mg ώστε να επιτευχθούν εκθέσεις του voxilaprevir που αναμένονται σε ασθενείς με λοίμωξη από HCV.

#### Μελέτες που διενεργήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Με βάση τις μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων που διενεργήθηκαν με το Genvoya ή τα συστατικά του Genvoya, δεν έχουν παρατηρηθεί ούτε αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών του Genvoya και των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων: entecavir, famciclovir, ριμπαβιρίνη, φαμοτιδίνη και ομεπραζόλη.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Η χρήση του Genvoya θα πρέπει να συνοδεύεται από τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες του Genvoya ή των συστατικών του σε έγκυες γυναίκες. Δε διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης κύησης λιγότερες από 300) από τη χρήση Genvoya σε έγκυες γυναίκες. Ωστόσο, ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περιπτώσεις έκβασης έκθεσης περισσότερες από 1.000) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό σχετιζόμενων με την emtricitabine.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα των elvitegravir, cobicistat ή emtricitabine, όταν αυτά χορηγούνται ξεχωριστά, στις παραμέτρους της γονιμότητας, την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Μελέτες του tenofovir alafenamide σε ζώα δεν έδειξαν στοιχεία τοξικότητας του tenofovir alafenamide στις παραμέτρους της γονιμότητας, την κύηση ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Η θεραπεία με cobicistat και elvitegravir κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης έχει καταδειχθεί ότι οδηγεί σε χαμηλότερη έκθεση στο elvitegravir (βλ. παράγραφο 5.2). Τα επίπεδα του cobicistat μειώνονται, με πιθανό αποτέλεσμα να μην παρέχεται επαρκής ενίσχυση. Η σημαντική μείωση της έκθεσης στο elvitegravir ενδέχεται να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και σε αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης HIV λοίμωξης από τη μητέρα στο παιδί. Επομένως, δεν θα πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με Genvoya κατά τη διάρκεια της κύησης και οι γυναίκες που μένουν έγκυες ενώ λαμβάνουν θεραπεία με το Genvoya θα πρέπει να πραγματοποιούν μετάβαση σε εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το elvitegravir, το cobicistat ή το tenofovir alafenamide απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η emtricitabine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι τα elvitegravir, cobicistat και tenofovir απεκκρίνονται στο γάλα.

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση των elvitegravir, cobicistat, emtricitabine και tenofovir στα νεογνήνα/βρέφη. Συνεπώς, το Genvoya δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, δε συνιστάται σε καμία περίπτωση οι γυναίκες που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV να θηλάζουν τα βρέφη τους.

## Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα από τη χρήση του Genvoya στους ανθρώπους. Σε μελέτες σε ζώα δεν υπήρξαν επιδράσεις του elvitegravir, του cobicistat, της emtricitabine και του tenofovir alafenamide στις παραμέτρους του ζευγαρώματος ή της γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται ότι κατά τη διάρκεια αγωγής με Genvoya αναφέρθηκε ζάλη.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στα δεδομένα ασφάλειας από όλες τις μελέτες Φάσης 2 και 3 στις οποίες 2.396 ασθενείς έλαβαν Genvoya. Οι πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες διάρκειας 144 εβδομάδων ήταν ναυτία (11%), διάρροια (7%) και κεφαλαλγία (6%) (συγκεντρωτικά δεδομένα από τις κλινικές μελέτες Φάσης 3 GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111 σε 866 πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν Genvoya).

### Συνοπτική περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 2 παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότητες προσδιορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) και όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ).

### **Πίνακας 2: Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών**

<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές:	αναιμία <sup>1</sup>
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
Συχνές:	μη φυσιολογικά όνειρα
Όχι συχνές:	κατάθλιψη <sup>2</sup>
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Συχνές:	κεφαλαλγία, ζάλη
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
Πολύ συχνές:	ναυτία
Συχνές:	διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός
Όχι συχνές:	δυσπεψία
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
Συχνές:	εξάνθημα
Όχι συχνές:	αγγειοοίδημα <sup>1,3</sup> , κνησμός
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
Συχνές:	κόπωση

<sup>1</sup> Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες Φάσης 3 για το Genvoya αλλά αναγνωρίστηκε από κλινικές μελέτες ή την εμπειρία μετά την κυκλοφορία για την emtricitabine όταν χρησιμοποιείται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά.

<sup>2</sup> Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες Φάσης 3 για το Genvoya αλλά αναγνωρίστηκε από κλινικές μελέτες για το elvitegravir όταν χρησιμοποιείται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά.

<sup>3</sup> Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία για την emtricitabine, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ενήλικες ή σε κλινικές μελέτες του HIV με την emtricitabine σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η κατηγορία συχνότητας «όχι συχνές» εκτιμήθηκε από έναν στατιστικό υπολογισμό με βάση το συνολικό αριθμό των ασθενών που είχαν εκτεθεί στην emtricitabine σε αυτές τις κλινικές μελέτες (n = 1.563).

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### *Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4)

### *Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος*

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της CART, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος μέχρι την εμφάνιση είναι περισσότερο κυμαινόμενος και αυτά τα συμβάντα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Οστεονέκρωση*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Μεταβολές στην κρεατινίνη ορού*

Το cobicistat αυξάνει την κρεατινίνη ορού λόγω της αναστολής της σωληναριακής απέκκρισης της κρεατινίνης χωρίς να επηρεάζεται η νεφρική σπειραματική λειτουργία. Στις κλινικές μελέτες του Genvoya, αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού εμφανίστηκαν κατά την Εβδομάδα 2 της θεραπείας και παρέμειναν σταθερές μέχρι 144 εβδομάδες. Σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, παρατηρήθηκε μετά από 144 εβδομάδες μια μέση μεταβολή  $0,04 \pm 0,12$  mg/dl ( $3,5 \pm 10,6$  μmol/l) σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας. Οι μέσες αυξήσεις σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα Genvoya ήταν μικρότερες από την ομάδα elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil (ως fumarate) 245 mg (E/C/F/TDF) κατά την Εβδομάδα 144 (διαφορά  $-0,04$ ,  $p < 0,001$ ).

### *Μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις λιπιδίων*

Σε μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, αυξήσεις κατά την Εβδομάδα 144 παρατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες θεραπείας για τις παραμέτρους των λιπιδίων σε κατάσταση νηστείας ολική χοληστερόλη, άμεση λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL-χοληστερόλη) και λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL-χοληστερόλη) και τριγλυκερίδια σε σχέση με την έναρξη θεραπείας. Η διάμεση αύξηση σε σχέση με την έναρξη για αυτές τις παραμέτρους ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα Genvoya σε σύγκριση με την ομάδα E/C/F/TDF κατά την Εβδομάδα 144 ( $p < 0,001$  για τη διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας για ολική χοληστερόλη, άμεση LDL- και HDL-χοληστερόλη και τριγλυκερίδια σε κατάσταση νηστείας). Η διάμεση (Q1, Q3) μεταβολή στον λόγο ολικής χοληστερόλης προς HDL-χοληστερόλη κατά την Εβδομάδα 144 σε σχέση με την έναρξη ήταν  $0,2$  ( $-0,3, 0,7$ ) στην ομάδα Genvoya και  $0,1$  ( $-0,4, 0,6$ ) στην ομάδα E/C/F/TDF ( $p = 0,006$  για τη διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του Genvoya αξιολογήθηκε μέχρι 48 εβδομάδες σε εφήβους ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη, ηλικίας μεταξύ 12 έως  $< 18$  ετών με βάρος  $\geq 35$  kg, οι οποίοι ήταν πρωτοθεραπευόμενοι (GS-US-292-0106,  $n = 50$ ) ή οι οποίοι ήταν ιολογικά κατεσταλμένοι (GS-US-292-1515,  $n = 50$ ), και σε ιολογικά κατεσταλμένα παιδιά ηλικίας μεταξύ 8 έως  $< 12$  ετών με βάρος  $> 25$  kg (GS-US-292-0106,  $n = 23$ ). Το προφίλ ασφαλείας στους παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Genvoya ήταν παρόμοιο με εκείνο στους ενήλικες.

## Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια του Genvoya σε 248 ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη οι οποίοι ήταν είτε πρωτοθεραπευόμενοι ( $n = 6$ ) είτε ιολογικά κατεσταλμένοι ( $n = 242$ ) με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης με τη μέθοδο Cockcroft-Gault

[eGFR<sub>CG</sub>]: 30-69 ml/min) αξιολογήθηκε μέχρι 144 εβδομάδες σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης (GS-US-292-0112). Το προφίλ ασφάλειας του Genvoya σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια ήταν παρόμοιο με εκείνο σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.1).

#### *Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV*

Η ασφάλεια του Genvoya αξιολογήθηκε σε 72 ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HIV/HBV οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία για HIV σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης (GS-US-292-1249), έως την Εβδομάδα 48, στην οποία οι ασθενείς άλλαξαν από άλλο αντιρετροϊκό σχήμα (το οποίο περιείχε tenofovir disoproxil σε 69 από τους 72 ασθενείς) σε Genvoya. Με βάση αυτά τα περιορισμένα δεδομένα, το προφίλ ασφάλειας του Genvoya σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HIV/HBV ήταν παρόμοιο με εκείνο σε ασθενείς με λοίμωξη μόνο από τον ιό HIV-1.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με το Genvoya αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών παραμέτρων καθώς και την παρατήρηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Δεδομένου ότι το elvitegravir και το cobicistat συνδέονται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, θεωρείται απίθανο να μπορούν να απομακρυνθούν σημαντικά μέσω αιμοδιύλισης ή περιτοναϊκής κάθαρσης. Η emtricitabine μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης, η οποία απομακρύνει περίπου το 30% της δόσης της emtricitabine κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας αιμοδιύλισης διάρκειας 3 ωρών εάν αυτή ξεκινήσει εντός 1,5 ώρας από τη χορήγηση της emtricitabine. Το tenofovir απομακρύνεται αποτελεσματικά μέσω αιμοδιύλισης με συντελεστή εκχύλισης περίπου 54%. Δεν είναι γνωστό εάν η emtricitabine ή το tenofovir μπορούν να απομακρυνθούν με περιτοναϊκή κάθαρση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντικά για συστηματική χρήση, αντικά για τη θεραπεία των HIV λοιμώξεων, συνδυασμοί. Κωδικός ATC: J05AR18.

#### Μηχανισμός δράσης

Το elvitegravir είναι ένας αναστολέας της μεταφοράς κλώνων ιντεγκράσης HIV-1 (INSTI). Η ιντεγκράση είναι ένα ένζυμο που κωδικοποιείται από τον HIV-1, το οποίο απαιτείται για την ιική αντιγραφή. Η αναστολή της ιντεγκράσης εμποδίζει την ενσωμάτωση του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) του HIV-1 στο γονιδιωματικό DNA του ξενιστή, αποκλείοντας το σχηματισμό του προϊόντος HIV-1 και την αναπαραγωγή της ιογενούς λοίμωξης.

Το cobicistat είναι ένας επιλεκτικός, με βάση τον μηχανισμό αναστολέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP) της υποοικογένειας CYP3A. Η αναστολή του μεσολαβούμενου από το CYP3A μεταβολισμού ενισχύει τη συστηματική έκθεση των υποστρωμάτων του CYP3A, όπως το



elvitegravir, όπου η βιοδιαθεσιμότητα περιορίζεται και η ημίσεια ζωή βραχύνεται από τον εξαρτώμενο από το CYP3A μεταβολισμό.

Η emtricitabine είναι ένας νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI) και νουκλεοσιδικό ανάλογο της 2'-δεοξυκυτιδίνης. Η emtricitabine φωσφορυλιώνεται από τα κυτταρικά ένζυμα και σχηματίζει την τριφωσφορική emtricitabine. Η τριφωσφορική emtricitabine αναστέλλει την αντιγραφή του HIV μέσω της ενσωμάτωσης στο ιικό DNA από την ανάστροφη μεταγραφάση (RT) του HIV, οδηγώντας στον τερματισμό της αλυσού του DNA. Η emtricitabine εμφανίζει δραστηριότητα κατά των ιών HIV-1, HIV-2 και HBV.

Το tenofovir alafenamide είναι ένας νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI) και φωσφοραμιδικό προφάρμακο του tenofovir (ανάλογο της μονοφωσφορικής 2'-δεοξυαδενοσίνης). Το tenofovir alafenamide διαπερνά τα κύτταρα και λόγω της αυξημένης σταθερότητας στο πλάσμα και της ενδοκυτταρικής ενεργοποίησης μέσω υδρόλυσης από την καθεψίνη A, το tenofovir alafenamide είναι πιο αποτελεσματικό από το tenofovir disoproxil όσον αφορά στη συγκέντρωση του tenofovir στα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs) (συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων και άλλων κυττάρων-στόχων του HIV) και στα μακροφάγα. Το ενδοκυτταρικό tenofovir στη συνέχεια φωσφορυλιώνεται στον φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη διφωσφορικό tenofovir. Το διφωσφορικό tenofovir αναστέλλει την αντιγραφή του HIV μέσω ενσωμάτωσης στο ιικό DNA από την RT του HIV, οδηγώντας στον τερματισμό της αλυσού του DNA. Το tenofovir εμφανίζει δραστηριότητα κατά του ιού HIV-1, HIV-2 και του ιού HBV.

#### Αντιική δράση *in vitro*

Τα elvitegravir, emtricitabine και tenofovir alafenamide επέδειξαν συνεργιστική αντιική δράση στην κυτταρική καλλιέργεια. Η αντιική συνέργεια διατηρήθηκε για τα elvitegravir, emtricitabine και tenofovir alafenamide όταν δοκίμαστηκε στην παρουσία του cobicistat.

Η αντιική δράση του elvitegravir έναντι εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδή κύτταρα, μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα και λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος και οι τιμές της 50% αποτελεσματικής συγκέντρωσης (EC<sub>50</sub>) κυμαίνονταν από 0,02 έως 1,7 nM. Το elvitegravir επέδειξε αντιική δραστηριότητα στην κυτταρική καλλιέργεια κατά των HIV-1 κλάδων A, B, C, D, E, F, G και O (οι τιμές EC<sub>50</sub> κυμαίνονταν από 0,1 έως 1,3 nM) και δραστηριότητα κατά του HIV-2 (EC<sub>50</sub> 0,53 nM).

Το cobicistat δεν έχει ανιχνεύσιμη αντιική δράση κατά του HIV-1 και δεν ανταγωνίζεται τις αντιικές δράσεις του elvitegravir, emtricitabine ή tenofovir.

Η αντιική δράση της emtricitabine έναντι εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, στην MAGI CCR5 κυτταρική σειρά και σε PBMCs. Οι τιμές EC<sub>50</sub> για την emtricitabine κυμαίνονταν από 0,0013 έως 0,64 μM. Η emtricitabine επέδειξε αντιική δράση σε κυτταρική καλλιέργεια κατά των HIV-1 κλάδων A, B, C, D, E, F και G (οι τιμές EC<sub>50</sub> κυμαίνονταν από 0,007 έως 0,075 μM) και κατέδειξε ειδική για το στέλεχος δραστηριότητα έναντι του HIV-2 (οι τιμές EC<sub>50</sub> κυμαίνονταν από 0,007 έως 1,5 μM).

Η αντιική δράση του tenofovir alafenamide έναντι εργαστηριακών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών υπότυπου B αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστοειδείς κυτταρικές σειρές, PBMCs, πρωτογενή μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα και CD4<sup>+</sup>-T λεμφοκύτταρα. Οι τιμές EC<sub>50</sub> για το tenofovir alafenamide κυμαίνονταν από 2,0 έως 14,7 nM. Το tenofovir alafenamide επέδειξε αντιική δράση στην κυτταρική καλλιέργεια έναντι όλων των HIV-1 ομάδων (M, N και O), συμπεριλαμβανομένων των υποτύπων A, B, C, D, E, F και G (οι τιμές EC<sub>50</sub> κυμαίνονταν από 0,10 έως 12,0 nM) και εμφάνισε ειδική για το στέλεχος δραστηριότητα έναντι του HIV-2 (οι τιμές EC<sub>50</sub> κυμαίνονταν από 0,91 έως 2,63 nM).

## Αντοχή

### *In vitro*

Η μειωμένη ευαισθησία στο elvitegravir σχετίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις με τις πρωτογενείς μεταλλάξεις της ιντεγκράσης T66I, E92Q και Q148R. Πρόσθετες μεταλλάξεις της ιντεγκράσης που παρατηρήθηκαν στην επιλογή κυτταρικής καλλιέργειας συμπεριλάμβαναν τις H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q και R263K. HIV-1 με τις επιλεγμένες για raltegravir υποκαταστάσεις T66A/K, Q148H/K και N155H έδειξε διασταυρούμενη αντοχή στο elvitegravir.

Δε μπορεί να επιδειχθεί *in vitro* αντοχή με το cobicistat λόγω έλλειψης αντιικής δράσης.

Η μειωμένη ευαισθησία στην emtricitabine σχετίζεται με τις μεταλλάξεις M184V/I στην RT του HIV-1.

Τα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στο tenofovir alafenamide εκφράζουν μια K65R μετάλλαξη στην RT του HIV-1· επιπρόσθετα, μια K70E μετάλλαξη στην RT του HIV-1 παρατηρήθηκε παροδικά. Τα απομονωθέντα στελέχη του HIV-1 με την K65R μετάλλαξη έχουν χαμηλού επιπέδου μειωμένη ευαισθησία στα abacavir, emtricitabine, tenofovir και λαμβουδίνη.

### *Σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς*

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση, διεξήχθη γονοτυπικός έλεγχος σε απομονωθέντα από το πλάσμα στελέχη HIV-1 πρωτοθεραπευόμενων με αντιρετροϊκή αγωγή ασθενών που έλαβαν Genvoya στις μελέτες Φάσης 3 GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111 και με HIV-1 RNA  $\geq 400$  αντίγραφα/ml κατά την επιβεβαιωμένη ιολογική αποτυχία, την Εβδομάδα 144 ή κατά τη στιγμή της πρόωρης διακοπής του φαρμάκου της μελέτης. Έως την Εβδομάδα 144, η ανάπτυξη μίας ή περισσότερων πρωτογενών μεταλλάξεων σχετιζόμενων με την αντοχή στο elvitegravir, emtricitabine ή tenofovir alafenamide παρατηρήθηκε σε απομονωθέντα στελέχη HIV-1, των 12 εκ των 22 ασθενών με αξιολογήσιμα γονοτυπικά δεδομένα από ζευγαρωμένα κατά την έναρξη και κατά την αποτυχία της θεραπείας με το Genvoya απομονωθέντα στελέχη (12 από 866 ασθενείς [1,4%]) σε σύγκριση με 12 από 20 απομονωθέντα στελέχη κατά την αποτυχία της θεραπείας από ασθενείς με αξιολογήσιμα γονοτυπικά δεδομένα στην ομάδα θεραπείας με E/C/F/TDF (12 από 867 ασθενείς [1,4%]). Από τα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 των 12 ασθενών με ανάπτυξη αντοχής στην ομάδα Genvoya, οι μεταλλάξεις που εμφανίστηκαν ήταν οι M184V/I (n = 11) και K65R/N (n = 2) στην RT και οι T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) και N155H (n = 2) στην ιντεγκράση. Από τα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 των 12 ασθενών με ανάπτυξη αντοχής στην ομάδα E/C/F/TDF, οι μεταλλάξεις που εμφανίστηκαν ήταν οι M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) και L210W (n = 1) στην RT και οι E92Q/V (n = 4) και Q148R (n = 2) και N155H/S (n = 3) στην ιντεγκράση. Τα περισσότερα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 των ασθενών και των δύο ομάδων θεραπείας οι οποίοι ανέπτυξαν μεταλλάξεις αντοχής στο elvitegravir ανέπτυξαν μεταλλάξεις αντοχής τόσο στην emtricitabine όσο και στο elvitegravir.

Στις φαινοτυπικές αναλύσεις ασθενών στον τελικό πληθυσμό που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της αντοχής, 7 από τους 22 ασθενείς (32%) στην ομάδα Genvoya είχαν απομονωμένα στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στο elvitegravir σε σύγκριση με τα απομονωμένα στελέχη HIV-1 σε 7 από τους 20 ασθενείς (35%) στην ομάδα E/C/F/TDF, απομονωμένα στελέχη HIV-1, 8 ασθενών (36%) είχαν μειωμένη ευαισθησία στην emtricitabine στην ομάδα Genvoya σε σύγκριση με απομονωμένα στελέχη HIV-1, 7 ασθενών (35%) στην ομάδα E/C/F/TDF. Ένας ασθενής στην ομάδα Genvoya (1 από 22 [4,5%]) και 2 ασθενείς στην ομάδα E/C/F/TDF (2 από 20 [10%]) είχε μειωμένη ευαισθησία στο tenofovir.

### *Σε ιολογικά κατεσταλμένους ασθενείς*

Εντοπίστηκαν τρεις ασθενείς που εμφάνισαν αντοχή του HIV-1 στο Genvoya (M184M/I; M184I+E92G; M184V+E92Q) έως την Εβδομάδα 96 σε μια κλινική μελέτη ιολογικά κατεσταλμένων ασθενών οι οποίοι άλλαξαν από μια αγωγή που περιείχε emtricitabine/tenofovir disoproxil και έναν τρίτο παράγοντα (GS-US-292-0109, n = 959).

### Σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από HIV και HBV

Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με ιολογικά κατεσταλμένο HIV και συνυπάρχουσα λοίμωξη με χρόνια ηπατίτιδα Β, οι οποίοι έλαβαν Genvoya για 48 εβδομάδες (GS-US-292-1249, n = 72), 2 ασθενείς πληρούσαν τις προϋποθέσεις για την ανάλυση αντοχής. Σε αυτούς τους 2 ασθενείς, δεν εντοπίστηκαν αντικαταστάσεις αμινοξέων που να σχετίζονται με αντοχή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του Genvoya στον HIV-1 ή HBV.

### Διασταυρούμενη αντοχή σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη, πρωτοθεραπευόμενους ή ιολογικά κατεσταλμένους

Οι ανθεκτικοί στο elvitegravir ιοί επιδεικνύουν ποικίλους βαθμούς διασταυρούμενης αντοχής στον INSTI raltegravir ανάλογα με τον τύπο και τον αριθμό των μεταλλάξεων. Ιοί που εμφανίζουν τις μεταλλάξεις T66I/A διατηρούν την ευαισθησία στο raltegravir, ενώ τα περισσότερα άλλα σχήματα επέδειξαν μειωμένη ευαισθησία στο raltegravir. Ιοί που εμφανίζουν μεταλλάξεις αντοχής στο elvitegravir ή στο raltegravir διατηρούν την ευαισθησία τους στο dolutegravir.

Ιοί ανθεκτικοί στην emtricitabine που έφεραν την υποκατάσταση M184V/I, εμφάνισαν διασταυρούμενη αντοχή στη λαμβουδίνη, αλλά διατήρησαν την ευαισθησία τους στη διδανοσίνη, τη σταβουδίνη, το tenofovir και τη ζιδοβουδίνη.

Οι μεταλλάξεις K65R και K70E έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη ευαισθησία στο abacavir, τη διδανοσίνη, τη λαμβουδίνη, την emtricitabine και το tenofovir, αλλά διατηρούν την ευαισθησία στη ζιδοβουδίνη.

### Κλινικά δεδομένα

#### Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Στις μελέτες GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε Genvoya (n = 866) μία φορά την ημέρα είτε elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil (ως fumarate) 245 mg (E/C/F/TDF) (n = 867) μία φορά την ημέρα. Η μέση ηλικία ήταν 36 έτη (εύρος 18-76), 85% ήταν άνδρες, 57% ήταν λευκοί, 25% ήταν μαύροι και 10% ήταν Ασιάτες. Δέκα εννέα τοις εκατό των ασθενών αναγνωρίστηκαν ως ισπανόφωνοι/λατινόφωνοι. Ο μέσος HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 4,5 log<sub>10</sub> αντιγράφων/ml (εύρος 1,3-7,0) και 23% είχαν ικά φορτία κατά την έναρξη της μελέτης > 100.000 αντίγραφα/ml. Ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 427 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος 0-1.360) και 13% είχαν αριθμό κυττάρων CD4+ < 200 κύτταρα/mm<sup>3</sup>.

Το Genvoya επέδειξε στατιστική ανωτερότητα στην επίτευξη HIV-1 RNA < 50 αντιγράφων/ml όταν συγκρίθηκε με το E/C/F/TDF την Εβδομάδα 144. Η διαφορά στο ποσοστό ήταν 4,2% (95% CI: 0,6% έως 7,8%). Οι συγκεντρωτικές εκβάσεις της θεραπείας στις 48 και 144 εβδομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3: Συγκεντρωτικές ιολογικές εκβάσεις στις μελέτες GS-US-292-0104 και GS-US-292-0111 κατά τις Εβδομάδες 48 και 144<sup>a,β</sup>**

	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 αντίγραφα/ml</b>	92%	90%	84%	80%
Διαφορά θεραπείας	2,0% (95% CI: -0,7% έως 4,7%)		4,2% (95% CI: 0,6% έως 7,8%)	
<b>HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml<sup>γ</sup></b>	4%	4%	5%	4%
<b>Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο Εβδομάδας 48 ή 144</b>	4%	6%	11%	16%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου <sup>δ</sup>	1%	2%	1%	3%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>ε</sup>	2%	4%	9%	11%

	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 144	
	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)	Genvoya (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν το φάρμακο της μελέτης	1%	< 1%	1%	1%
<b>Αναλογία (%) ασθενών με HIV-1 RNA &lt; 50 αντίγραφα/ml κατά υποκατηγορία</b>				
Ηλικία				
< 50 έτη	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 έτη	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Φύλο				
Ανδρας	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Γυναίκα	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Φυλή				
Μαύρος	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Μη μαύρος	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Πικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης				
≤ 100.000 αντίγραφα/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100.000 αντίγραφα/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Αριθμός κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη της μελέτης				
< 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 κύτταρα/mm <sup>3</sup>	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
<b>HIV-1 RNA &lt; 20 αντίγραφα/ml</b>	<b>84,4%</b>	<b>84,0%</b>	<b>81,1%</b>	<b>75,8%</b>
Διαφορά θεραπείας	0,4% (95% CI: -3,0% έως 3,8%)		5,4% (95% CI: 1,5% έως 9,2%)	

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

- α Το παράθυρο Εβδομάδας 48 ήταν μεταξύ της Ημέρας 294 και 377 (συμπεριλαμβανομένης). Το παράθυρο της Εβδομάδας 144 ήταν μεταξύ της Ημέρας 966 και 1049 (συμπεριλαμβανομένης).
- β Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με το HIV-1 RNA κατά την έναρξη (≤ 100.000 αντίγραφα/ml, > 100.000 αντίγραφα/ml έως ≤ 400.000 αντίγραφα/ml ή > 400.000 αντίγραφα/ml), κατά αριθμό κυττάρων CD4+ (< 50 κύτταρα/μl, 50-199 κύτταρα/μl ή ≥ 200 κύτταρα/μl) και κατά περιοχή (Η.Π.Α. ή εκτός Η.Π.Α.).
- γ Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν ≥ 50 αντίγραφα/ml στο παράθυρο Εβδομάδας 48 ή 144, ασθενείς που διέκοψαν πρώιμα λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας, ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ), θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας και κατά το χρόνο της διακοπής είχαν κική τιμή ≥ 50 αντίγραφα/ml.
- δ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν λόγω ΑΕ ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 μέχρι το χρονικό παράθυρο, εάν αυτό οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του καθορισμένου παραθύρου.
- ε Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ΑΕ, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, απώλεια παρακολούθησης, κ.ο.κ.

Η μέση αύξηση από την έναρξη στον αριθμό κυττάρων CD4+ ήταν 230 κύτταρα/mm<sup>3</sup> σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Genvoya και 211 κύτταρα/mm<sup>3</sup> στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με E/C/F/TDF (p = 0,024) κατά την Εβδομάδα 48 και 326 κύτταρα/mm<sup>3</sup> σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Genvoya και 305 κύτταρα/mm<sup>3</sup> στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με E/C/F/TDF (p = 0,06) κατά την Εβδομάδα 144.

#### Ιολογικά κατεσταλμένοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη

Στη Μελέτη GS-US-292-0109, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλλαγής από είτε efavirenz (EFV)/emtricitabine (FTC)/ tenofovir disoproxil, FTC/tenofovir disoproxil συν atazanavir (ενισχυμένο με cobicistat ή ritonavir), είτε E/C/F/TDF σε Genvoya αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη ιολογικά κατεσταλμένων (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml) ενηλίκων με HIV-1 λοίμωξη (n = 1.436). Οι ασθενείς έπρεπε να είναι σταθερά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml) υπό την αγωγή που λάμβαναν κατά την έναρξη για τουλάχιστον 6 μήνες και να έχουν HIV-1 χωρίς μεταλλάξεις αντοχής σε οποιαδήποτε από τα συστατικά του Genvoya πριν από την έναρξη στη μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 είτε σε αλλαγή στο Genvoya κατά την έναρξη (n = 959), είτε σε παραμονή στην αντιρετροϊκή αγωγή τους (n = 477). Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 41 έτη (εύρος 21-77), 89% ήταν άνδρες, 67% ήταν λευκοί και 19% ήταν μαύροι. Ο μέσος

αριθμός κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη ήταν 697 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος 79-1.951). Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με την προηγούμενη θεραπευτική τους αγωγή. Κατά τη διαλογή, 42% των ασθενών λάμβαναν FTC/tenofovir disoproxil συν atazanavir (ενισχυμένο με cobicistat ή ritonavir), 32% των ασθενών λάμβαναν E/C/F/TDF και 26% των ασθενών λάμβαναν EFV/FTC/tenofovir disoproxil.

Η αλλαγή από μια αγωγή με βάση το tenofovir disoproxil σε Genvoya ήταν ανώτερη όσον αφορά στη διατήρηση HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml σε σύγκριση με την παραμονή στην αγωγή που λαμβανόταν κατά την έναρξη (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4: Ιολογικές εκβάσεις στη Μελέτη GS-US-292-0109 κατά τις Εβδομάδες 48<sup>α</sup> και 96<sup>β</sup>**

	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 96	
	Genvoya (n = 959)	Αγωγή κατά την έναρξη (n = 477)	Genvoya (n = 959)	Αγωγή κατά την έναρξη (n = 477)
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 αντίγραφα/ml</b>	97%	93%	93%	89%
Διαφορά θεραπείας	4,1% (95% CI: 1,6% έως 6,7%, p < 0,001 <sup>γ</sup> )		3,7% (95% CI: 0,4% έως 7,0%, p < 0,017 <sup>γ</sup> )	
<b>HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/ml<sup>δ</sup></b>	1%	1%	2%	2%
<b>Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο Εβδομάδας 48/Εβδομάδας 96</b>	2%	6%	5%	9%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου <sup>ε</sup>	1%	1%	1%	3%
Διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>στ</sup>	1%	4%	3%	6%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου αλλά συνεχίζουν το φάρμακο της μελέτης	0%	< 1%	1%	< 1%
<b>Αναλογία (%) ασθενών με HIV-1 RNA &lt; 50 αντίγραφα/ml κατά προηγούμενη θεραπευτική αγωγή</b>				
EFV/FTC/tenofovir disoproxil	96%	90%	90%	86%
FTC/tenofovir disoproxil συν ενισχυμένο atazanavir	97%	92%	92%	88%
E/C/F/TDF	98%	97%	96%	93%

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

α Το παράθυρο Εβδομάδας 48 ήταν μεταξύ της Ημέρας 294 και 377 (συμπεριλαμβανομένης).

β Το παράθυρο Εβδομάδας 96 ήταν μεταξύ της Ημέρας 630 και 713 (συμπεριλαμβανομένης).

γ Η τιμή P για τη δοκιμή ανωτερότητας που σύγκρινε τα ποσοστά ιολογικής επιτυχίας προσδιορίστηκε στη δοκιμή CMH, η οποία στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με την προηγούμενη θεραπευτική αγωγή (EFV/FTC/tenofovir disoproxil, FTC/tenofovir disoproxil συν ενισχυμένο atazanavir ή E/C/F/TDF).

δ Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν ≥ 50 αντίγραφα/ml στο παράθυρο Εβδομάδας 48 ή Εβδομάδας 96, ασθενείς που διέκοψαν πρόωμα λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας, ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ), θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας και κατά το χρόνο της διακοπής είχαν ιική τιμή ≥ 50 αντίγραφα/ml.

ε Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν λόγω ΑΕ ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 μέχρι το χρονικό παράθυρο, εάν αυτό οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του καθορισμένου παραθύρου.

στ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ΑΕ, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση συναίνεσης, απώλεια παρακολούθησης, κ.ο.κ.

*Ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία*

Στη Μελέτη GS-US-292-0112, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Genvoya αξιολογήθηκαν σε μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης 242 ασθενών με HIV-1 λοίμωξη με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR<sub>CG</sub>: 30-69 ml/min). Οι ασθενείς ήταν ιολογικά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml) για τουλάχιστον 6 μήνες πριν την αλλαγή στο Genvoya. Η μέση ηλικία ήταν 58 έτη (εύρος 24-82), με 63 ασθενείς (26%) οι οποίοι ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Εβδομήντα εννέα τοις εκατό ήταν άνδρες, 63% ήταν λευκοί, 18% ήταν μαύροι και 14% ήταν Ασιάτες. Δέκα τρία τοις εκατό των ασθενών αναγνωρίστηκαν ως ισπανόφωνοι/λατινόφωνοι. Κατά την έναρξη, 80 ασθενείς (33%) είχαν eGFR<sub>CG</sub> < 50 ml/min και 162 ασθενείς είχαν eGFR<sub>CG</sub> ≥ 50 ml/min. Κατά την έναρξη, ο διάμεσος eGFR ήταν 56 ml/min. Ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4+ κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 664 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος 126-1.813).

Κατά την Εβδομάδα 144, 83,1% (197/237 ασθενείς) διατήρησαν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml μετά την αλλαγή σε Genvoya.

*Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV και τον ιό HBV*

Στην ανοικτής επισήμανσης Μελέτη GS-US-292-1249, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Genvoya αξιολογήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV-1 και χρόνια ηπατίτιδα Β. Εξήντα εννέα από τους 72 ασθενείς λάμβαναν προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία που περιείχε tenofovir disoproxil. Κατά την έναρξη της θεραπείας με Genvoya, οι 72 ασθενείς είχαν κατεσταλμένο HIV (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL) για τουλάχιστον 6 μήνες με ή χωρίς καταστολή του HBV DNA και είχαν αντιροπούμενη ηπατική λειτουργία. Η μέση ηλικία ήταν 50 έτη (εύρος 28-67), το 92% των ασθενών ήταν άνδρες, το 69% ήταν λευκοί, το 18% ήταν μαύροι και το 10% ήταν Ασιάτες. Ο μέσος αρχικός αριθμός CD4+ κυττάρων ήταν 636 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος 263-1498). Ογδόντα έξι τοις εκατό των ασθενών (62/72) ήταν HBV κατεσταλμένοι (HBV DNA < 29 IU/mL) και το 42% (30/72) ήταν HBeAg-θετικοί κατά την έναρξη της θεραπείας.

Από τους ασθενείς που ήταν HBeAg-θετικοί κατά την έναρξη της θεραπείας, 1/30 (3,3%) πέτυχε ορομετατροπή σε αντι-HBe στην Εβδομάδα 48. Από τους ασθενείς που ήταν HBsAg-θετικοί στην έναρξη της θεραπείας, 3/70 (4,3%) πέτυχαν ορομετατροπή σε αντι-HBs στην Εβδομάδα 48.

Στην Εβδομάδα 48, το 92% των ασθενών (66/72) διατήρησε τα επίπεδα του HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL μετά την αλλαγή σε Genvoya. Η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στον αριθμό των CD4+ κυττάρων στην Εβδομάδα 48 ήταν -2 κύτταρα/mm<sup>3</sup>. Ενενήντα δύο τοις εκατό (66/72 ασθενείς) είχαν HBV DNA < 29 IU/mL χρησιμοποιώντας ανάλυση απώλειας=αποτυχίας στην Εβδομάδα 48. Από τους 62 ασθενείς με κατεσταλμένο HBV κατά την έναρξη της θεραπείας, οι 59 παρέμειναν κατεσταλμένοι και 3 είχαν ελλιπή δεδομένα. Από τους 10 ασθενείς που δεν ήταν HBV κατεσταλμένοι κατά την έναρξη της θεραπείας (HBV DNA ≥ 29 IU/mL), 7 εμφάνισαν καταστολή, 2 συνέχισαν να εμφανίζουν νιχνεύσιμα επίπεδα και 1 είχε ελλιπή δεδομένα.

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Genvoya σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV/HBV.

*Μεταβολές στις μετρήσεις οστικής πυκνότητας*

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, το Genvoya συσχετίστηκε με μικρότερες μειώσεις στην οστική πυκνότητα (ΟΠ) σε σύγκριση με το E/C/F/TDF όπως αυτή μετρήθηκε με ανάλυση DXA ισχίου (μέση μεταβολή: -0,8% σε σύγκριση με -3,4%, p < 0,001) και οσφυϊκής μοίρας (μέση μεταβολή: -0,9% σε σύγκριση με -3,0%, p < 0,001) μετά από 144 εβδομάδες θεραπείας.

Βελτιώσεις στην ΟΠ παρατηρήθηκαν στις 96 εβδομάδες μετά την αλλαγή από μια αγωγή που περιείχε tenofovir disoproxil σε Genvoya σε σύγκριση με τη διατήρηση της αγωγής που περιείχε tenofovir disoproxil.

### *Μεταβολές στις μετρήσεις της νεφρικής λειτουργίας*

Σε μελέτες σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, το Genvoya συσχετίστηκε με μικρότερη επίπτωση στις παραμέτρους νεφρικής ασφάλειας (όπως μετρήθηκαν μετά από 144 εβδομάδες θεραπείας μέσω του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης με τη μέθοδο Cockcroft-Gault και του λόγου πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων και μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας μέσω του λόγου λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων) σε σύγκριση με το E/C/F/TDF (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Για 144 εβδομάδες θεραπείας, κανένας ασθενής δεν διέκοψε το Genvoya λόγω νεφρικής ανεπιθύμητης ενέργειας εμφανιζόμενης λόγω της θεραπείας σε σύγκριση με τους 12 ασθενείς που διέκοψαν το E/C/F/TDF ( $p < 0,001$ ).

Διατηρήθηκε ένα βελτιωμένο προφίλ νεφρικής ασφάλειας καθόλη τη διάρκεια της Εβδομάδας 96 σε ασθενείς που άλλαξαν σε Genvoya σε σύγκριση με εκείνους που παρέμειναν σε αγωγή που περιείχε tenofovir disoproxil.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Μελέτη GS-US-292-0106*

Στη Μελέτη GS-US-292-0106, η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική του Genvoya αξιολογήθηκαν σε μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης σε προσβεβλημένους με HIV-1 λοίμωξη πρωτοθεραπευόμενους εφήβους ηλικίας μεταξύ 12 έως < 18 ετών με βάρος  $\geq 35$  kg ( $n = 50$ ) στην Κοόρτη 1 και σε ιολογικά κατεσταλμένα παιδιά ηλικίας μεταξύ 8 έως < 12 ετών με βάρος  $> 25$  kg ( $n = 23$ ) στην Κοόρτη 2.

Οι ασθενείς στην Κοόρτη 1 είχαν μέση ηλικία 15 έτη (εύρος 12 έως 17), ήταν κατά 44% άρρενες, 12% Ασιάτες και 88% Μαύροι. Κατά την έναρξη, η μέση τιμή HIV-1 RNA πλάσματος ήταν  $4,6 \log_{10}$  αντιγράφων/ml, ο διάμεσος αριθμός κυττάρων CD4+ ήταν  $456$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$  (εύρος: 95 έως 1.110) και το διάμεσο CD4+% ήταν 23% (εύρος: 7 έως 45%). Συνολικά, 22% είχαν HIV-1 RNA πλάσματος  $> 100.000$  αντίγραφα/ml κατά την έναρξη.

Την Εβδομάδα 48, το ποσοστό ιολογικής ανταπόκρισης στο Genvoya σε πρωτοθεραπευόμενους εφήβους με HIV-1 λοίμωξη ήταν παρόμοιο με τα ποσοστά ανταπόκρισης στις μελέτες των πρωτοθεραπευόμενων ενηλίκων με HIV-1 λοίμωξη. Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με το Genvoya, 92% (46/50) πέτυχαν HIV-1 RNA  $< 50$  αντίγραφα/ml. Η μέση αύξηση από την έναρξη στον αριθμό κυττάρων CD4+ κατά την Εβδομάδα 48 ήταν  $224$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$ . Τρεις ασθενείς είχαν ιολογική αποτυχία κατά την Εβδομάδα 48, ενώ δεν ανιχνεύθηκε ιολογική ανοχή στο Genvoya.

Οι ασθενείς στην Κοόρτη 2 είχαν μέση ηλικία 10 έτη (εύρος: 8 έως 11), μέσο βάρος 32 kg κατά την έναρξη (εύρος: 26 έως 58) και ήταν κατά 39% άρρενες, 13% Ασιάτες και 78% Μαύροι. Κατά την έναρξη, ο διάμεσος αριθμός κυττάρων CD4+ ήταν  $969$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$  (εύρος: 603 έως 1421) και το διάμεσο ποσοστό κυττάρων CD4+ ήταν 39% (εύρος: 30 έως 51%).

Μετά την αλλαγή στο Genvoya, το 100% (23/23) των ασθενών στην Κοόρτη 2 παρέμειναν κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA  $< 50$  αντίγραφα/ml) κατά την Εβδομάδα 48. Η μέση μεταβολή από την έναρξη στον αριθμό και στο ποσοστό των κυττάρων CD4+ κατά την Εβδομάδα 48 ήταν  $-90$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$  και  $-1,3\%$ , αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν πληρούσε τις προϋποθέσεις για την ανάλυση ανοχής μέχρι την Εβδομάδα 48.

#### *Μελέτη GS-US-292-1515*

Στη Μελέτη GS-US-292-1515, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Genvoya αξιολογήθηκαν σε μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης σε προσβεβλημένους με HIV-1 λοίμωξη, ιολογικά κατεσταλμένους εφήβους ηλικίας μεταξύ 12 έως 18 ετών, με βάρος  $\geq 35$  kg ( $n = 50$ ).

Οι ασθενείς στη μελέτη είχαν διάμεση ηλικία 15 έτη (εύρος: 12 έως 17 ετών), 64% ήταν θήλειες και 98% ήταν μαύροι. Κατά την έναρξη, ο διάμεσος αριθμός κυττάρων CD4+ ήταν  $742$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$  (εύρος: 255 έως 1246) και το διάμεσο CD4+% ήταν 34% (εύρος: 21 έως 53%).

Μετά την αλλαγή στο Genvoia, το 90% (45/50) των ασθενών παρέμειναν κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml) κατά την Εβδομάδα 48. Η μέση μεταβολή από την έναρξη στον αριθμό και στο ποσοστό των κυττάρων CD4+ κατά την Εβδομάδα 48 ήταν -43 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και -0,1%, αντίστοιχα. Πέντε ασθενείς παρουσίασαν ιολογική αποτυχία μέχρι το τέλος της μελέτης. Δεν ανιχνεύτηκε φαινοτυπική ή γενοτυπική αντίσταση στο Genvoia.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Genvoia σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία ατόμων με HIV-1 λοίμωξη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση μαζί με τροφή σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη, ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρήθηκαν περίπου 4 ώρες μετά τη δόση για το elvitegravir, 3 ώρες μετά τη δόση για το cobicistat, 3 ώρες μετά τη δόση για την emtricitabine και 1 ώρα μετά τη δόση για το tenofovir alafenamide. Η σταθεροποιημένη κατάσταση μέση C<sub>max</sub>, AUC<sub>tau</sub> και C<sub>trough</sub> (μέση ± SD) σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη, αντίστοιχα, ήταν 1,7 ± 0,39 μg/ml, 23 ± 7,5 μg•h/ml και 0,45 ± 0,26 μg/ml για το elvitegravir, το οποίο παρέχει ανασταλτικό πηλίκιο ~10 (λόγος C<sub>trough</sub>: προσαρμοσμένη για δέσμευση πρωτεΐνης IC<sub>95</sub> για μη μεταλλαγμένου τύπου ιό HIV-1). Η αντίστοιχη σταθεροποιημένη κατάσταση μέση C<sub>max</sub>, AUC<sub>tau</sub> και C<sub>trough</sub> (μέση ± SD) ήταν 1,1 ± 0,40 μg/ml, 8,3 ± 3,8 μg•h/ml και 0,05 ± 0,13 μg/ml για το cobicistat, 1,9 ± 0,5 μg/ml, 13 ± 4,5 μg•h/ml και 0,14 ± 0,25 μg/ml για την emtricitabine. Η σταθεροποιημένη κατάσταση μέση C<sub>max</sub> και AUC<sub>tau</sub> για το tenofovir alafenamide ήταν 0,16 ± 0,08 μg/ml και 0,21 ± 0,15 μg•h/ml, αντίστοιχα.

Οι τιμές C<sub>max</sub> και AUC για το elvitegravir αυξήθηκαν κατά 22% και 36% με ένα ελαφρύ γεύμα και 56% και 91% με ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, σε σχέση με τις συνθήκες νηστείας. Οι εκθέσεις στο cobicistat δεν επηρεάστηκαν από ένα ελαφρύ γεύμα και, αν και παρατηρήθηκε μέτρια μείωση κατά 24% και 18% στις C<sub>max</sub> και AUC αντίστοιχα με ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφοροποίηση στη φαρμακοεπισχυτική του επίδραση στο elvitegravir. Οι εκθέσεις στην emtricitabine δεν επηρεάστηκαν από ένα ελαφρύ γεύμα ή ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά. Σε σχέση με τις συνθήκες νηστείας, η χορήγηση του Genvoia με ένα ελαφρύ γεύμα (~400 kcal, 20% λιπαρά) ή ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (~800 kcal, 50% λιπαρά) δεν επηρέασε σε κλινικά σημαντικό βαθμό τις συνολικές εκθέσεις στο tenofovir alafenamide (περίπου 15% και 18% υψηλότερη AUC με ένα ελαφρύ γεύμα ή ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, αντίστοιχα, έναντι των συνθηκών νηστείας).

### Κατανομή

Το elvitegravir συνδέεται κατά 98-99% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο εύρος από 1 ng/ml έως 1,6 μg/ml. Ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης πλάσματος προς τη συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα ήταν 1,37.

Το cobicistat συνδέεται κατά 97-98% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης πλάσματος προς τη συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα ήταν 2.

Η *in vitro* σύνδεση της emtricitabine με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν < 4% και η ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση στο εύρος 0,02-200 μg/ml. Στην ανώτατη συγκέντρωση στο πλάσμα, ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης στο πλάσμα προς τη συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα ήταν ~1,0 και ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης στο σπέρμα προς τη συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα ήταν ~4,0.

Η *in vitro* σύνδεση του tenofovir με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι < 0,7% και είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση στο εύρος 0,01-25 μg/ml. Η *ex vivo* σύνδεση του tenofovir



alafenamide με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος σε δείγματα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν περίπου 80%.

### Βιομετασχηματισμός

Το elvitegravir υπόκειται κυρίως σε οξειδωτικό μεταβολισμό μέσω του CYP3A και δευτερευόντως γλυκουρονιδώνεται μέσω των ενζύμων UGT1A1/3. Μετά τη χορήγηση ενισχυμένου [<sup>14</sup>C]-elvitegravir, το elvitegravir ήταν το κυρίαρχο είδος στο πλάσμα, αντιπροσωπεύοντας το ~94% της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας. Μεταβολίτες αρωματικής και αλειφατικής υδροξυλίωσης ή γλυκουρονιδίωσης είναι παρόντες σε πολύ χαμηλά επίπεδα, εμφανίζοντας σημαντικά χαμηλότερη αντιική δραστηριότητα κατά του HIV-1 και δε συνεισφέρουν στη συνολική αντιική δράση του elvitegravir.

Το cobicistat μεταβολίζεται μέσω μεσολαβούμενης από το CYP3A (κύριας) και CYP2D6 (δευτερεύουσας) οξείδωσης και δεν υποβάλλεται σε γλυκουρονιδίωση. Μετά τη χορήγηση [<sup>14</sup>C]-cobicistat, 99% της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας στο πλάσμα ήταν αμετάβλητο cobicistat.

*In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η emtricitabine δεν είναι αναστολέας των ανθρώπινων ενζύμων CYP. Μετά τη χορήγηση [<sup>14</sup>C]-emtricitabine, πλήρης ανάκτηση της δόσης της emtricitabine επετεύχθη στα ούρα (~86%) και στα κόπρανα (~14%). Το 13% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως τρεις θεωρούμενοι μεταβολίτες. Ο βιομετασχηματισμός της emtricitabine περιλαμβάνει την οξείδωση του δακτυλίου των θειολών και τον σχηματισμό των 3'-sulfoxide διαστερομερών (~9% της δόσης) και τη σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ για να σχηματίσει το 2'-O-γλυκουρονίδιο (~4% της δόσης). Δεν αναγνωρίστηκαν άλλοι μεταβολίτες.

Ο μεταβολισμός είναι μια κύρια οδός αποβολής για το tenofovir alafenamide στους ανθρώπους, αντιπροσωπεύοντας > 80% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης. *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι το tenofovir alafenamide μεταβολίζεται σε tenofovir (κύριος μεταβολίτης) από την καθενίνη A στα PBMCs (συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων και άλλων κυττάρων-στόχων του HIV) και στα μακροφάγα και από την καρβοξυλοεστεράση-1 στα ηπατοκύτταρα. *In vivo*, το tenofovir alafenamide υδρολύεται εντός των κυττάρων σχηματίζοντας tenofovir (κύριος μεταβολίτης), το οποίο φωσφορυλιώνεται στον ενεργό μεταβολίτη διφωσφορικό tenofovir. Στις κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, μια από του στόματος δόση 10 mg tenofovir alafenamide στο Genvoia είχε ως αποτέλεσμα να επιτευχθούν συγκεντρώσεις του διφωσφορικού tenofovir > 4 φορές υψηλότερες στα PBMCs και > 90% χαμηλότερες συγκεντρώσεις του tenofovir στο πλάσμα σε σύγκριση με μια από του στόματος δόση 245 mg tenofovir disoproxil (ως fumarate) στα E/C/F/TDF.

*In vitro*, το tenofovir alafenamide δε μεταβολίζεται από το CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6. Το tenofovir alafenamide μεταβολίζεται ελάχιστα από το CYP3A4. Κατά τη συγχορήγηση με το efavirenz, το οποίο είναι ένας μέτριας ισχύος επαγωγέας του CYP3A, η έκθεση στο tenofovir alafenamide δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Μετά τη χορήγηση του tenofovir alafenamide, η [<sup>14</sup>C]-ραδιενέργεια πλάσματος επέδειξε χρονοεξαρτώμενο προφίλ με το tenofovir alafenamide να είναι το πιο άφθονο είδος στις πρώτες λίγες ώρες και το ουρικό οξύ κατά την υπόλοιπη περίοδο.

### Αποβολή

Μετά την από του στόματος χορήγηση [<sup>14</sup>C]-elvitegravir/ritonavir, 94,8% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα, το οποίο συνάδει με την ηπατοχολική απέκκριση του elvitegravir, ενώ 6,7% της χορηγούμενης δόσης ανακτήθηκε στα ούρα. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωή του elvitegravir στο πλάσμα μετά τη χορήγηση των E/C/F/TDF είναι περίπου 12,9 ώρες.

Μετά την από του στόματος χορήγηση [<sup>14</sup>C]-cobicistat, 86% και 8,2% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωή του cobicistat στο πλάσμα μετά τη χορήγηση των E/C/F/TDF είναι περίπου 3,5 ώρες και οι σχετικές εκθέσεις στο cobicistat παρέχουν C<sub>trough</sub> του elvitegravir που είναι περίπου 10 φορές πάνω από την προσαρμοσμένη για δέσμευση πρωτεΐνης IC<sub>95</sub> για τον μη μεταλλαγμένο τύπο του ιού HIV-1.

Η emtricitabine απεκκρίνεται πρωταρχικά μέσω των νεφρών με πλήρη ανάκτηση της δόσης από τα ούρα (περίπου το 86%) και στα κόπρανα (περίπου το 14%). Το 13% της δόσης της emtricitabine ανακτήθηκε στα ούρα με τη μορφή τριών μεταβολιτών. Ο μέσος όρος της συστηματικής κάθαρσης της emtricitabine ήταν 307 ml/min. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή της emtricitabine ήταν περίπου 10 ώρες.

Η νεφρική απέκκριση του αναλλοίωτου tenofovir alafenamide αποτελεί δευτερεύουσα οδό με < 1% της δόσης να αποβάλλεται στα ούρα. Το tenofovir alafenamide αποβάλλεται κυρίως μετά από μεταβολισμό σε tenofovir. Το tenofovir alafenamide και το tenofovir έχουν διάμεση ημίσεια ζωή στο πλάσμα 0,51 και 32,37 ώρες, αντίστοιχα. Το tenofovir αποβάλλεται από το σώμα από τους νεφρούς μέσω σπειραματικής διήθησης και ενεργής σωληναριακής απέκκρισης.

#### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

##### Ηλικία, φύλο και εθνικότητα

Δεν έχει εντοπισθεί κλινικά σημαντική διαφοροποίηση στη φαρμακοκινητική όσον αφορά το φύλο ή την εθνικότητα για το ενισχυμένο με cobicistat elvitegravir, το cobicistat, την emtricitabine ή το tenofovir alafenamide.

Οι εκθέσεις στα elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir και tenofovir alafenamide που επετεύχθησαν σε 24 εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών οι οποίοι έλαβαν Genvoya στη Μελέτη GS-US-292-0106 ήταν παρόμοιες με τις εκθέσεις που επετεύχθησαν σε πρωτοθεραπευόμενους ενήλικες μετά από τη χορήγηση του Genvoya (Πίνακας 5).

#### Πίνακας 5: Φαρμακοκινητική των elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir και tenofovir alafenamide σε πρωτοθεραπευόμενους με αντιρετροϊκή αγωγή εφήβους και ενήλικες

	Έφηβοι ηλικίας 12 έως < 18 ετών, ≥ 35 kg					Ενήλικες				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG <sup>α</sup>	COBI <sup>α</sup>	FTC <sup>α</sup>	TAF <sup>β</sup>	TFV <sup>β</sup>	EVG <sup>ε</sup>	COBI <sup>ε</sup>	FTC <sup>ε</sup>	TAF <sup>στ</sup>	TFV <sup>στ</sup>
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	23.840,1 (25,5)	8.240,8 (36,1) <sup>β</sup>	14.424, 4 (23,9)	242,8 <sup>γ</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>δ</sup>	102,4 (38,9) <sup>β</sup>	Δ/ εφαρμ.	10,0 (19,6)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	Δ/ εφαρμ.	10,6 (28,5)

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

Δ/εφαρμ. = δεν εφαρμόζεται

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (%CV).

α n = 24 έφηβοι

β n = 23 έφηβοι

γ AUC<sub>last</sub>

δ n = 15 έφηβοι

ε n = 19 ενήλικες

στ n = 539 (TAF) ή 841 (TFV) ενήλικες

Οι μέσες τιμές έκθεσης των elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir και tenofovir alafenamide που επετεύχθησαν σε παιδιά ηλικίας 8 έως < 12 ετών (> 25 kg, n = 23) τα οποία έλαβαν Genvoya στη μελέτη GS-US-292-0106 ήταν υψηλότερες (20 έως 80%) από τις μέσες τιμές έκθεσης που επετεύχθησαν σε ενήλικες (Πίνακας 6).

#### Πίνακας 6: Φαρμακοκινητική των elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir και tenofovir alafenamide σε ιολογικά κατεσταλμένα παιδιά και ενήλικες

	Παιδιά ηλικίας 8 έως < 12 ετών, > 25 kg					Ενήλικες				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG <sup>α</sup>	COBI <sup>α</sup>	FTC <sup>α</sup>	TAF <sup>α</sup>	TFV <sup>α</sup>	EVG <sup>ε</sup>	COBI <sup>ε</sup>	FTC <sup>ε</sup>	TAF <sup>στ</sup>	TFV <sup>στ</sup>
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/ml)	33.813,9 (57,8) <sup>β</sup>	15.890,7 (51,7) <sup>γ</sup>	20.629,2 (18,9) <sup>β</sup>	332,9 <sup>δ</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)

	Παιδιά ηλικίας 8 έως < 12 ετών, > 25 kg					Ενήλικες				
	Genvoya					Genvoya				
	EVG <sup>α</sup>	COBI <sup>α</sup>	FTC <sup>α</sup>	TAF <sup>α</sup>	TFV <sup>α</sup>	EVG <sup>ε</sup>	COBI <sup>ε</sup>	FTC <sup>ε</sup>	TAF <sup>στ</sup>	TFV <sup>στ</sup>
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3.055,2 (38,7)	2.079,4 (46,7)	3.397,4 (27,0)	313,3 (61,2)	26,1 (20,8)	2.113,1 (33,7)	1.450,3 (28,4)	2.056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	370,0 (118,5)	96,0 (168,7)	114,9 (24,1)	Δ/ εφαρμ.	15,1 (24,9)	287,3 (61,7)	20,6 (85,2)	95,2 (46,7)	Δ/ εφαρμ.	10,6 (28,5)

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

Δ/εφαρμ. = δεν εφαρμόζεται

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές (%CV).

α n = 23 παιδιά

β n = 22 παιδιά

γ n = 20 παιδιά

δ AUC<sub>last</sub>

ε n = 19 ενήλικες

στ n = 539 (TAF) ή 841 (TFV) ενήλικες

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του elvitegravir, του cobicistat, του tenofovir alafenamide ή του tenofovir μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη CrCl > 15 αλλά < 30 ml/min) στις μελέτες του ενισχυμένου με cobicistat elvitegravir ή του tenofovir alafenamide, αντίστοιχα. Η μέση συστηματική έκθεση στην emtricitabine ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30 ml/min) (33,7 μg•h/ml) από ό,τι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (11,8 μg•h/ml).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Τόσο το elvitegravir όσο και το cobicistat μεταβολίζονται κυρίως και αποβάλλονται από το ήπαρ. Μια φαρμακοκινητική μελέτη του ενισχυμένου με cobicistat elvitegravir διενεργήθηκε σε ασθενείς χωρίς HIV-1 λοίμωξη με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία B). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του elvitegravir ή του cobicistat μεταξύ ασθενών με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (Child-Pugh Κατηγορία C) στη φαρμακοκινητική του elvitegravir ή του cobicistat δεν έχει μελετηθεί.

Η φαρμακοκινητική της emtricitabine δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Εντούτοις, η emtricitabine δε μεταβολίζεται σημαντικά από τα ηπατικά ένζυμα, συνεπώς οι επιπτώσεις της ηπατικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να είναι περιορισμένες.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική του tenofovir alafenamide ή του μεταβολίτη του tenofovir σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, οι συνολικές συγκεντρώσεις του tenofovir alafenamide και του tenofovir στο πλάσμα είναι χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Μετά από διόρθωση για την πρωτεϊνική δέσμευση, οι συγκεντρώσεις του μη δεσμευμένου (ελεύθερου) tenofovir alafenamide στο πλάσμα σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και σε φυσιολογική ηπατική λειτουργία είναι παρόμοιες.

#### Συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B ή/και ηπατίτιδας C

Η φαρμακοκινητική της emtricitabine και του tenofovir alafenamide δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B ή/και C. Περιορισμένα δεδομένα από μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση (n = 24) υπέδειξαν ότι η συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B ή/και C δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο ενισχυμένο elvitegravir.

#### Κύηση και περίοδος μετά τον τοκετό

Τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν σε μια προοπτική μελέτη (IMPAACT P1026s) έδειξαν ότι η θεραπεία με σχήματα που περιέχουν cobicistat και elvitegravir κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλότερες εκθέσεις στο elvitegravir και στο cobicistat (Πίνακας 7).

**Πίνακας 7: Μεταβολές φαρμακοκινητικών παραμέτρων του elvitegravir και του cobicistat στη μελέτη IMPAACT P1026s σε γυναίκες που έλαβαν σχήματα τα οποία περιείχαν cobicistat και elvitegravir κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης σε σύγκριση με ζευγοποιημένα δεδομένα από την περίοδο μετά τον τοκετό**

Σύγκριση με ζευγοποιημένα δεδομένα από την περίοδο μετά τον τοκετό, n	Μέση μεταβολή (%) φαρμακοκινητικών παραμέτρων του elvitegravir <sup>a</sup>			Μέση μεταβολή (%) φαρμακοκινητικών παραμέτρων του cobicistat <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>β</sup>	↓ 8%	↓ 81% <sup>β</sup>	↓ 44% <sup>β</sup>	↓ 28% <sup>β</sup>	↓ 60% <sup>β</sup>
3T/PP, n = 24	↓ 44% <sup>β</sup>	↓ 28% <sup>β</sup>	↓ 89% <sup>β</sup>	↓ 59% <sup>β</sup>	↓ 38% <sup>β</sup>	↓ 76% <sup>β</sup>

2T = δεύτερο τρίμηνο, 3T = τρίτο τρίμηνο, PP = μετά τον τοκετό

α συγκρίσεις ζευγοποιημένων δεδομένων

β P<0,10 σε σύγκριση με την περίοδο μετά τον τοκετό

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το elvitegravir ήταν αρνητικό σε μια *in vitro* βακτηριακή δοκιμασία μεταλλακτικότητας (δοκιμασία κατά Ames) και αρνητικό σε μια *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνα σε αρουραίους σε δόσεις έως και 2.000 mg/kg. Σε μια *in vitro* δοκιμή χρωμοσωμικών εκτροπών, το elvitegravir ήταν αρνητικό με μεταβολική ενεργοποίηση. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια αμφίβολη ανταπόκριση χωρίς ενεργοποίηση.

Το cobicistat δεν ήταν μεταλλαξιογόνο ή μιτογόνο σε συμβατικές δοκιμασίες γονοτοξικότητας. Μελέτες *ex vivo* σε κουνέλια και μελέτες *in vivo* σε σκύλους υποδεικνύουν ότι το cobicistat έχει χαμηλό δυναμικό για επιμήκυνση του QT και μπορεί να παρατείνει ελαφρά το διάστημα PR και να μειώσει την αριστερή κοιλιακή λειτουργία σε συγκεντρώσεις τουλάχιστον 11 φορές υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 150 mg. Σε μια κλινική μελέτη με 35 υγιή άτομα, τα υπερηχοκαρδιογραφήματα που διενεργήθηκαν αρχικά και μετά τη λήψη 150 mg cobicistat μία φορά την ημέρα για τουλάχιστον 15 ημέρες δεν έδειξαν κλινικά σημαντική μεταβολή στην αριστερή κοιλιακή λειτουργία.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια με το cobicistat δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο παρατηρήθηκε, αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση και μειωμένα βάρη εμβρύων στους αρουραίους, συσχετιζόμενα με σημαντικές μειώσεις στα σωματικά βάρη των μητέρων στα 125 mg/kg/ημέρα.

Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την emtricitabine δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Το elvitegravir, το cobicistat και η emtricitabine έχουν όλα καταδείξει χαμηλή ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση σε ποντικούς και αρουραίους.

Οι μη κλινικές μελέτες του tenofovir alafenamide σε αρουραίους και σκύλους αποκάλυψαν ότι τα οστά και οι νεφροί είναι τα κύρια όργανα-στόχοι τοξικότητας. Η οστική τοξικότητα παρατηρήθηκε ως ελάττωση της οστικής πυκνότητας σε αρουραίους και σκύλους σε εκθέσεις στο tenofovir τουλάχιστον τέσσερις φορές μεγαλύτερες από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση του Genvoya. Μια ελάχιστη διήθηση ιστιοκυττάρων ήταν παρούσα στον οφθαλμό σε σκύλους σε εκθέσεις στο tenofovir alafenamide και στο tenofovir περίπου 4 και 17 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από εκείνες που αναμένονται μετά τη χορήγηση του Genvoya.

Το tenofovir alafenamide δεν ήταν μεταλλαξιογόνο ή μιτογόνο σε συμβατικές δοκιμασίες γονοτοξικότητας.

Λόγω του ότι υπάρχει χαμηλότερη έκθεση του tenofovir σε αρουραίους και ποντικούς μετά τη χορήγηση του tenofovir alafenamide σε σύγκριση με το tenofovir disoproxil, μελέτες καρκινογένεσης και μια περι- και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους διενεργήθηκαν μόνο με το tenofovir disoproxil. Δεν αποκαλύφθηκε ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο στις συμβατικές μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στις παραμέτρους του ζευγαρώματος, της γονιμότητας, της κύησης ή στις εμβρυϊκές παραμέτρους. Ωστόσο, το tenofovir disoproxil μείωσε το δείκτη βιωσιμότητας και το βάρος των κουταβιών σε μια περι- και μεταγεννητική μελέτη τοξικότητας σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη (ως μονοϋδρική)  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη  
Διοξειδίο του πυριτίου  
Λαυρυλο-θειικό νάτριο  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη με υμένιο

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)  
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)  
Talc (E553b)  
Indigo carmine aluminium lake (E132)  
Iron oxide yellow (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με ειδικό πάμα ασφαλείας για παιδιά συνεχούς σπειρώματος φτιαγμένο από πολυπροπυλένιο, επενδυμένο με αλουμινένιο φύλλο ενεργοποιημένο με επαγωγή, που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε φιάλη περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος και πολυεστερικό σπείρωμα.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1061/001  
EU/1/15/1061/002

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοέμβριος 2015

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙΟΥ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine και tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 10 mg tenofovir alafenamide.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη, βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 δισκία

90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 (3 φιάλες των 30) δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1061/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/15/1061/002 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Genvoya [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.  
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC: {αριθμός}  
SN: {αριθμός}  
NN: {αριθμός}  
[Εξωτερική συσκευασία μόνο]

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Genvoya και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Genvoya
3. Πώς να πάρετε το Genvoya
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Genvoya
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

**Εάν το Genvoya έχει συνταγογραφηθεί για το παιδί σας, παρακαλώ να σημειώσετε ότι όλες οι πληροφορίες που περιέχονται στο παρόν φύλλο οδηγιών απευθύνονται στο παιδί σας (σε αυτήν την περίπτωση, παρακαλώ θεωρήστε ότι αναφέρεται «στο παιδί σας» αντί σε «εσάς»).**

### 1. Τι είναι το Genvoya και ποια είναι η χρήση του

Το Genvoya περιέχει τέσσερις δραστικές ουσίες:

- **elvitegravir**, ένα αντιρετροϊκό φάρμακο γνωστό ως αναστολέας της ιντεγκράσης
- **cobicistat**, ένα ενισχυτικό (φαρμακοκινητικός ενισχυτής) των δράσεων του elvitegravir
- **emtricitabine**, ένα αντιρετροϊκό φάρμακο γνωστό ως νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)
- **tenofovir alafenamide**, ένα αντιρετροϊκό φάρμακο γνωστό ως νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NtRTI)

Το Genvoya είναι ένα δισκίο για τη **θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας 1 (HIV-1)** σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω, βάρους τουλάχιστον 25 kg.

Το Genvoya μειώνει την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης παθήσεων που συνδέονται με την HIV λοίμωξη.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Genvoya

### Μην πάρετε το Genvoya:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο **elvitegravir**, στο **cobicistat**, στην **emtricitabine**, στο **tenofovir alafenamide** ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης).
  - Εάν παίρνετε ένα από αυτά τα φάρμακα:
    - **αλφουζοσίνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διογκωμένου αδένου του προστάτη)
    - **δαβιγατράνη** (χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία των θρόμβων αίματος)
    - **αμιωδαρόνη, κινιδίνη** (χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση ακανόνιστων καρδιακών παλμών)
    - **καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη** (χρησιμοποιείται για την πρόληψη επιληπτικών κρίσεων)
    - **ριφαμπικίνη** (χρησιμοποιείται για την πρόληψη και θεραπεία της φυματίωσης και άλλων λοιμώξεων)
    - **διυδροεργοταμίνη, εργομετρίνη, εργοταμίνη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ημικρανίας)
    - **σισαπρίδη** (χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων στομαχικών προβλημάτων)
    - **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*/υπερικό/βαλσαμόχορτο, ένα βότανο που χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση της κατάθλιψης και του άγχους) ή προϊόντα που το περιέχουν.
    - **λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη** (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερίνης του αίματος)
    - **πιμοζίδη, λουρασιδόνη** (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση μη φυσιολογικών σκέψεων ή συναισθημάτων)
    - **σιλδεναφίλη** (όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης – μια πνευμονική πάθηση που καθιστά δύσκολη την αναπνοή)
    - χορηγούμενη από του στόματος **μιδαζολάμη, τριαζολάμη** (χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε ή/και για την αντιμετώπιση του άγχους)
- Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας, **μην πάρετε το Genvoya και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πρέπει να βρίσκεστε υπό τη φροντίδα του γιατρού σας για όσο χρονικό διάστημα παίρνετε το Genvoya.

**Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV** ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους. Το φάρμακο αυτό δε θεραπεύει την HIV λοίμωξη. Ενώ λαμβάνετε το Genvoya, μπορεί να αναπτύξετε ακόμη λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη.

### Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Genvoya:

- Αν έχετε πρόβλημα με το ήπαρ σας ή αν έχετε ιστορικό ηπατικής νόσου, **συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας**. Ασθενείς με ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηπατίτιδας B ή C, οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα B, ο γιατρός σας θα κρίνει με προσοχή σχετικά με το ποιο είναι το καλύτερο θεραπευτικό σχήμα για σας.

Αν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα B, τα ηπατικά προβλήματα μπορεί να επιδεινωθούν αφού σταματήσετε να παίρνετε το Genvoya. Είναι σημαντικό να μη σταματήσετε να παίρνετε το

Genvoya χωρίς να μιλήσετε στον γιατρό σας: βλ. παράγραφο 3, *Μην σταματήσετε να παίρνετε το Genvoya.*

- **Εάν έχετε δυσανεξία στη λακτόζη** (βλ. *Το Genvoya περιέχει λακτόζη παρακάτω σε αυτήν την παράγραφο*).

### **Ενώσω παίρνετε το Genvoya**

Αφού ξεκινήσετε να παίρνετε το Genvoya, να είστε προσεκτικοί για:

- **Σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης**
- **Πόνο των αρθρώσεων, δυσκαμψία ή προβλήματα στα οστά**

→ **Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.** Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.*

### **Παιδιά και έφηβοι**

**Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά** ηλικίας 5 ετών ή κάτω ή βάρους μικρότερου από 25 kg ανεξαρτήτως ηλικίας. Η χρήση του Genvoya σε παιδιά ηλικίας 5 ετών ή κάτω δεν έχει ακόμα μελετηθεί.

### **Άλλα φάρμακα και Genvoya**

**Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.** Το Genvoya μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα. Ως αποτέλεσμα, οι ποσότητες του Genvoya ή άλλων φαρμάκων στο αίμα σας μπορεί να επηρεαστούν. Αυτό μπορεί να κάνει τα φάρμακα να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει οποιοδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας ή να ελέγξει τα επίπεδα στο αίμα σας.

### **Φάρμακα που δεν πρέπει ποτέ να λαμβάνονται μαζί με το Genvoya:**

- **αλφουζοσίνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διογκωμένου αδένα του προστάτη)
  - **αμιωδαρόνη, κινιδίνη** (χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση των ακανόνιστων καρδιακών παλμών)
  - **καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη** (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων)
  - **δαβιγατράνη** (χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία των θρόμβων αίματος)
  - **ριφαμπικίνη** (χρησιμοποιείται για την πρόληψη και θεραπεία της φυματίωσης και άλλων λοιμώξεων)
  - **διυδροεργοταμίνη, εργομετρίνη, εργοταμίνη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ημικρανίας)
  - **σισαπρίδη** (χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων στομαχικών προβλημάτων)
  - **St. John's wort (*Hypericum perforatum*/υπερικό/βαλσαμόχορτο, ένα βότανο που χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση της κατάθλιψης και του άγχους) ή προϊόντα που το περιέχουν)**
  - **λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη** (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερίνης του αίματος)
  - **πιμοζίδη** (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μη φυσιολογικών σκέψεων ή συναισθημάτων)
  - **σιλδεναφίλη** (όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης – μια πνευμονική πάθηση που καθιστά δύσκολη την αναπνοή)
  - **χορηγούμενη από του στόματος μιδαζολάμη, τριαζολάμη** (χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε ή/και για την αντιμετώπιση του άγχους)
- **Εάν παίρνετε οποιαδήποτε από αυτά τα φάρμακα, μην πάρετε το Genvoya και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**



## Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β:

Δεν πρέπει να πάρετε το Genvoia με φάρμακα που περιέχουν:

- **tenofovir alafenamide**
- **tenofovir disoproxil**
- **λαμβουδίνη**
- **adefovir dipiroxil**

→ Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε από αυτά τα φάρμακα.

### Άλλοι τύποι φαρμάκων:

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- **αντιμυκητιασικά**, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων, όπως:
  - κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη και φλουκοναζόλη
- **αντιβιοτικά**, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, που περιέχουν:
  - ριφαμπουτίνη, κλαριθρομυκίνη και τελιθρομυκίνη
- **αντικαταθλιπτικά**, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης:
  - φάρμακα που περιέχουν τραζοδόνη ή εσιταλοπράμη
- **ηρεμιστικά και υπνωτικά**, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άγχους:
  - βουσπιρόνη, χλωραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, ζολπιδέμη και λοραζεπάμη
- **ανοσοκατασταλτικά**, χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της ανοσολογικής απάντησης του σώματος μετά από μεταμόσχευση, όπως:
  - κυκλοσπορίνη, sirolimus και tacrolimus
- **κορτικοστεροειδή**, στα οποία περιλαμβάνεται:
  - η βηταμεθαζόνη, η βουδεσονίδη, η φλουτικαζόνη, η μομεταζόνη, η πρεδνιζόνη και η τριαμσινολόνη.

Τα εν λόγω φάρμακα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, άσθματος, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, φλεγμονωδών παθήσεων των ματιών, καθώς και άλλων φλεγμονωδών παθήσεων των αρθρώσεων και των μυών. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση εναλλακτικών παραγόντων, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν μόνο κατόπιν ιατρικής εκτίμησης και κάτω από τη στενή παρακολούθηση του γιατρού σας για ανεπιθύμητες ενέργειες από τα κορτικοστεροειδή.

- **φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη:**
  - μετφορμίνη
- **αντισυλληπτικό χάπι**, χρησιμοποιείται για την πρόληψη της εγκυμοσύνης
- **φάρμακα για τη στυτική δυσλειτουργία**, χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ανικανότητας, όπως:
  - σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη και βαρδεναφίλη
- **καρδιολογικά φάρμακα**, όπως:
  - διγοξίνη, δισοπυραμίδη, φλεκαϊνίδη, λιδοκαΐνη, μεξιλετίνη, προπafenόνη, μετοπρολόλη, τιμολόλη, αμιλοδιπίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη και βεραπαμίλη
- **φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης:**
  - βοσεντάνη και ταδαλαφίλη
- **αντιπηκτικά**, χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τη θεραπεία των θρόμβων αίματος, όπως:
  - απιζαβάνη, εδοξαβάνη, ριβαροξαβάνη και βαρφαρίνη
- **βρογχοδιασταλτικά**, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος και άλλων προβλημάτων που σχετίζονται με τους πνεύμονες:
  - σαλμετερόλη
- **φάρμακα για τη μείωση της χοληστερόλης**, όπως:
  - ατορβαστατίνη και πιταβαστατίνη
- **φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας:**
  - κολχικίνη

→ Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε αυτά ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Μη σταματήσετε τη θεραπεία σας χωρίς να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

- **αντιόξινα**, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του αισθήματος καύσου στο στομάχι ή της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (βλ. επίσης παράγραφο 3, *Πώς να πάρετε το Genvoya*)

→ **Εάν παίρνετε ένα αντιόξινο ή συμπλήρωμα πολυβιταμινών**, πάρτε το τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Genvoya.

### Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.** Οι έγκυες γυναίκες δεν πρέπει να λαμβάνουν το Genvoya. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ποσότητα αυτού του φαρμάκου στο αίμα σας μπορεί να μειωθεί, με πιθανό αποτέλεσμα το φάρμακο να σταματήσει να λειτουργεί σωστά..
- **Χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη** ενόσω παίρνετε το Genvoya.
- **Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Genvoya.** Αυτό απαιτείται διότι ορισμένες από τις δραστικές ουσίες του φαρμάκου αυτού απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός δε συνιστάται έτσι ώστε να αποφευχθεί η μετάδοση του HIV στο νεογνό μέσω του γάλακτος.

### Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Genvoya μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Αν νιώσετε ζάλη όταν παίρνετε Genvoya, μην οδηγείτε και μη χρησιμοποιείτε ποδήλατο, εργαλεία ή μηχανήματα.

### Το Genvoya περιέχει λακτόζη

**Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε δυσανεξία στη λακτόζη ή δυσανεξία σε άλλα σάκχαρα.** Το Genvoya περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Αν έχετε δυσανεξία στη λακτόζη ή αν σας έχουν πει ότι έχετε δυσανεξία σε άλλα σάκχαρα, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν λάβετε το φάρμακο αυτό.

→ Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας, **απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Genvoya.**

## 3. Πώς να πάρετε το Genvoya

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### Η συνιστώμενη δόση είναι:

**Ενήλικες:** ένα δισκίο την ημέρα μαζί με φαγητό

**Έφηβοι και παιδιά 6 ετών και άνω, βάρους τουλάχιστον 25 kg:** ένα δισκίο την ημέρα μαζί με φαγητό

Μη μασάτε ή σπάζετε το δισκίο.

Εάν δυσκολεύεστε να καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο, μπορείτε να το χωρίσετε στη μέση. Πάρτε και τα δύο μέρη του δισκίου το ένα μετά το άλλο, ώστε να λάβετε την πλήρη δόση. Μην αποθηκεύετε το διαχωρισμένο δισκίο.

**Πάντοτε να παίρνετε τη δόση που σας συνέστησε ο γιατρός σας.** Έτσι θα εξασφαλίσετε ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και θα μειώσετε την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στην αγωγή. Μην αλλάζετε τη δοσολογία χωρίς την εντολή του γιατρού σας.

**Μην παίρνετε αντιόξινα ή πολυβιταμίνες ταυτόχρονα** με το Genvoya. Εάν παίρνετε αντιόξινα όπως υδροξείδιο του αργιλίου/μαγνησίου ή **συμπληρώματα πολυβιταμινών**, πάρτε τα τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Genvoya.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Genvoya από την κανονική**

Εάν πάρετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Genvoya από τη συνιστώμενη, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσετε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4, *Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες*).

Συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Genvoya**

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε καμία δόση Genvoya.

Εάν παραλείψετε κάποια δόση:

- **Εάν το παρατηρήσετε εντός 18 ωρών** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Genvoya, πρέπει να πάρετε το δισκίο όσο το δυνατό γρηγορότερα. Να παίρνετε πάντοτε το δισκίο μαζί με φαγητό. Στη συνέχεια πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση όπως συνήθως.
- **Εάν το παρατηρήσετε μετά από 18 ώρες ή περισσότερο** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Genvoya, τότε μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση, μαζί με φαγητό, στη συνηθισμένη της ώρα.

**Αν κάνετε εμετό μέσα σε 1 ώρα από τη λήψη του Genvoya**, πάρτε ένα άλλο δισκίο μαζί με φαγητό.

### **Μην σταματήσετε να παίρνετε το Genvoya**

**Μην σταματήσετε να παίρνετε το Genvoya χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας.** Η διακοπή του Genvoya μπορεί να επηρεάσει σοβαρά την ανταπόκρισή σας σε μελλοντική θεραπεία. Εάν το Genvoya διακοπεί για οποιονδήποτε λόγο, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν αρχίσετε να παίρνετε ξανά τα δισκία Genvoya.

**Όταν το απόθεμά σας του Genvoya αρχίζει να εξαντλείται**, προμηθευθείτε επιπλέον φάρμακο από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό διότι η ποσότητα του ιού μπορεί να αρχίσει να αυξάνεται εάν το φάρμακο διακοπεί ακόμα και για μικρό χρονικό διάστημα. Η νόσος μπορεί τότε να γίνει δυσκολότερο να αντιμετωπιστεί.

**Εάν έχετε μαζί HIV λοίμωξη και ηπατίτιδα Β**, είναι πολύ σημαντικό να μη διακόψετε τη θεραπεία με το Genvoya χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Πιθανόν να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δε συνιστάται η διακοπή της αγωγής, καθώς πιθανόν να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της ηπατίτιδάς σας, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** αν παρατηρήσετε νέα ή ασυνήθιστα συμπτώματα μετά τη διακοπή της αγωγής, ιδίως συμπτώματα που πιστεύετε ότι σχετίζονται με τη λοίμωξη από ηπατίτιδα Β.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Κατά τη θεραπεία της HIV λοίμωξης, δεν είναι πάντοτε δυνατό να καθοριστεί εάν ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλούνται από το Genvoya ή από άλλα φάρμακα που παίρνετε ταυτόχρονα ή από τον ίδιο τον ιό HIV.

#### Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας

- **Οποιαδήποτε σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.** Σε ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων (λοιμώξεις που εμφανίζονται σε άτομα με αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα), σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Πιστεύεται ότι αυτά τα συμπτώματα οφείλονται σε μια βελτίωση στην ανοσολογική απάντηση του σώματος, η οποία επιτρέπει στο σώμα να καταπολεμήσει λοιμώξεις που μπορεί να ήταν παρούσες χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- **Αυτοάνοσες διαταραχές,** όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή σωματικό ιστό, μπορεί επίσης να εμφανιστούν αφού αρχίσετε να παίρνετε φάρμακα για την HIV λοίμωξή σας. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Προσέχετε για οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως:
  - μυϊκή αδυναμία
  - αδυναμία που αρχίζει από τα χέρια και πόδια και προχωρεί προς τα πάνω στον κορμό του σώματος
  - αίσθημα παλμών, μυϊκό τρόμο ή υπερκινητικότητα.

→ **Εάν παρατηρήσετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται παραπάνω, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

#### Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)

#### Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- μη φυσιολογικά όνειρα
- πονοκέφαλο
- ζάλη
- διάρροια
- έμετος
- στομαχικός πόνος
- αέρια (μετεωρισμός)
- εξάνθημα
- κόπωση

#### Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα (αναιμία)
- κατάθλιψη
- προβλήματα στην πέψη που έχουν ως αποτέλεσμα δυσφορία μετά από τα γεύματα (δυσπεψία)

- πρήξιμο στο πρόσωπο, χείλη, γλώσσα ή λαιμό (αγγειοοίδημα)
- κνησμός

→ Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε τον γιατρό σας.

#### Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας του HIV

Η συχνότητα των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δε μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

- **Προβλήματα με τα οστά.** Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν συνδυασμό αντιρετροϊκών φαρμάκων όπως το Genvoya μπορεί να αναπτύξουν μια πάθηση των οστών που ονομάζεται *οστεονέκρωση* (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η μακροχρόνια λήψη φαρμάκων αυτού του τύπου, η λήψη κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η ύπαρξη πολύ αδύναμου ανοσοποιητικού συστήματος και η παχυσαρκία μπορεί να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της πάθησης. Τα σημεία της οστεονέκρωσης είναι:
  - δυσκαμψία αρθρώσεων
  - ενοχλήσεις και πόνοι των αρθρώσεων (ιδιαίτερα στο ισχίο, γόνατα και ώμο)
  - δυσκολία στην κίνηση

→ Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε τον γιατρό σας.

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Genvoya

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την {ΛΗΞΗ}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Genvoya

Οι δραστικές ουσίες είναι το elvitegravir, το cobicistat, η emtricitabine και το tenofovir alafenamide. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Genvoya περιέχει 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine και tenofovir alafenamide fumarate που ισοδυναμεί με 10 mg tenofovir alafenamide.

## **Τα άλλα συστατικά είναι**

### *Πυρήνας δισκίου:*

Λακτόζη (ως μονοϋδρική), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, υδροξυπροπυλική κυτταρίνη, διοξείδιο του πυριτίου, λαυρυλο-θειικό νάτριο, στεατικό μαγνήσιο.

### *Επικάλυψη με υμένιο:*

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203), διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521), talc (E553b), indigo carmine aluminium lake (E132), iron oxide yellow (E172).

## **Εμφάνιση του Genvoia και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Genvoia είναι επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, πράσινου χρώματος και σχήματος καψακίου που φέρουν στη μία τους πλευρά χαραγμένη την ένδειξη «GSI» και στην άλλη τους πλευρά την ένδειξη «510». Το Genvoia παρέχεται σε φιάλες των 30 δισκίων (με αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος που πρέπει να παραμένει μέσα στη φιάλη για να βοηθήσει στην προστασία των δισκίων σας). Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό φακελλίσκο ή δοχείο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Οι παρακάτω συσκευασίες είναι διαθέσιμες: Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Ιρλανδία

### **Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**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

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

**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**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>  
<{μήνας EEEE}>**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.